

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1929 - 1930. — N° 53

ETUDE DE LA FLOCCULATION
DU SÉRUM DES CANCÉREUX
PAR
LES MÉTHODES DE VERNES

TRAVAIL DU CENTRE ANTICANCÉREUX
DE BORDEAUX ET DU SUD-OUEST

(M. le Professeur Réchou, Directeur)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Jeudi 19 Décembre 1929

par

Max - Henri - Paul LAFFERRE

Elève du Service de Santé de la Marine

Prix de la Faculté (5^{me} Année) Mention très honorable

Prix de la Ville de Bordeaux (Section Médecine) Mention honorable

Ancien Externe des Hôpitaux

Né à Bordeaux (Gironde) le 1^{er} Novembre 1905

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS...	professeur.	Président.
		LANDE	professeur.	Juges
		MURATET ...	agrégé	
		PERRENS ...	agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DAGUERRE

19, Rue de Berry

1929

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1929 - 1930. — N° 53

ETUDE DE LA FLOCCULATION
DU SÉRUM DES CANCÉREUX
PAR
LES MÉTHODES DE VERNES

TRAVAIL DU CENTRE ANTICANCÉREUX
DE BORDEAUX ET DU SUD-OUEST

(M. le Professeur Réchou, Directeur)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Jeudi 19 Décembre 1929

par

Max - Henri - Paul LAFFERRE

Elève du Service de Santé de la Marine

Prix de la Faculté (5^{me} Année) Mention très honorable

Prix de la Ville de Bordeaux (Section Médecine) Mention honorable
Ancien Externe des Hôpitaux

Né à Bordeaux (Gironde) le 1^{er} Novembre 1905

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS... professeur.	Président.
		LANDE professeur.	Juges
		MURATET ... agrégé	
		PERRENS agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DAGUERRE
19, Rue de Berry

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS, *doyen*.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, POUSSON, MOURE, PRINCETEAU,
W. DUBREUILH, BARTHE, LE DANTEC.

PROFESSEURS :

MM.			MM.
Clinique médicale.....	VERGER.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	MAURIAC.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES
	BÉGOUIN.	Clinique chirurgicale in antile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS	Clinique médicale des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathologique et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGÈS.
Anatomie.....	VILLEMEN.	Physique pharmaceutique et médicale...	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie...	G. DUBREUIL.	Médecine Coloniale et Clinique des Malad. exot.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..	PETGES.
Hygiène.....	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des Maladies nerveuses et mentales..	ABADIE.
Electroradiologie et clinique d'électr. médicale.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et Hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et Climatologie....	SELLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM. DELAUNAY (Physiologie)

MICHELEAU, LEURET, DUPÉRIÉ (Médecine Générale)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.			MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Maladies mentales.....	PERRENS.
Histologie.....	LACOSTE.		PAPIN.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	Chirurgie générale.....	JEANNENEY
parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.		CHARRIER.
			LOUBAT.
	{ CREYX.	Obstétrique.....	PERY.
Médecine générale.....	{ AUBERTIN.		N.
	{ DAMADE.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX
	{ PIECHAUD.	Pharmacie.....	GOLSE.
	{ N.	Dermatologie et Syphiligraphie....	JOULIA.



COURS COMPLÉMENTAIRES :

Clinique dentaire.....	MM. CAVALIÉ.
Médecine opératoire.....	PAPIN.
Accouchements.....	PERY.
Ophtalmologie.....	CABANNES.
Pharmacie chimique.....	GOLSE.
zoologie et Parasitologie.....	R. SIGALAS.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.....	N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....	GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE
DE MON PARRAIN MAX LAMIGOU

A LA MÉMOIRE
DE MON ONCLE LOUIS LAFFERRE

ANCIEN DÉPUTÉ

ANCIEN SÉNATEUR

ANCIEN MINISTRE

A MA GRAND' MÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En témoignage d'égale affection.

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF
DE PREMIÈRE CLASSE OUDARD

ANCIEN PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE
A L'ÉCOLE DE MÉDECINE NAVALE DE TOULON

CORRESPONDANT NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MEMBRE CORRESPONDANT DE LA SOCIÉTÉ DE CHIRURGIE DE PARIS

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE

A qui, après nos parents, nous devons la vie.

Témoignage d'infinie gratitude.

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF
DE DEUXIÈME CLASSE BESSIÈRES

MÉDECIN - CHEF DE L'HOPITAL DE L'ORATOIRE A TOULON

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE

*Qui, dans de pénibles circonstances, s'est montré
pour nous l'ami sûr et délicat, nous confir-
mant les preuves d'affection qu'il nous avait
toujours données.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL BRUGÈRE

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE A BORDEAUX

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

A MES MAITRES DES HOPITAUX

HOPITAL SAINTE - ANNE (TOULON)

STAGE : CHIRURGIE — PROFESSEUR OUDARD

DOCTEUR PLOYÉ

MÉDECINE : PROFESSEUR DARGEIN

DOCTEUR FOURNIER

HOPITAUX DE BORDEAUX

STAGE : CHIRURGIE -- PROFESSEUR AGRÉGÉ CHARRIER

MÉDECINE : PROFESSEUR CRUCHET

EXTERNAT : CLINIQUE D'ÉLECTRICITÉ MÉDICALE

PROFESSEUR RÉCHOU

CLINIQUE DERMATOLOGIQUE : PROFESSEUR PETGES

PROFESSEUR AGRÉGÉ JOULIA

MÉDECINE : PROFESSEUR MICHELEAU

O. R. L. (HOPITAL DES ENFANTS) DOCTEUR PHILIP

A MONSIEUR LE DOCTEUR ARTHUR VERNES

DIRECTEUR DE L'INSTITUT PROPHYLACTIQUE DE PARIS

*En remerciement pour l'accueil que nous avons
reçu chez lui et dans ses services.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BRICQ

CHEF DE LABORATOIRE A L'INSTITUT PROPHYLACTIQUE

*Qui nous a donné des conseils, dont le présent
travail a profité. Remerciements.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL LÉGER

MÉDECIN-COLONEL DES TROUPES COLONIALES

ANCIEN DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR DE DAKAR

MÉDECIN DE L'INSTITUT PROPHYLACTIQUE

A MADEMOISELLE KERDAL

MONITRICE AU LABORATOIRE DE L'INSTITUT PROPHYLACTIQUE

*En remerciement pour les conseils initiaux
qu'elle nous a donnés.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mon Président de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SABRAZÈS

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ET DE MICROSCOPIE CLINIQUE A LA FACULTÉ

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CORRESPONDANT NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

AVANT-PROPOS

Cé travail est le fruit de deux années de recherches. Des obligations militaires nous ont obligé à le faire paraître beaucoup plus tôt que nous ne l'aurions désiré. Tel qu'il est, il présente des imperfections dues surtout à l'insuffisance d'observation dans le temps.

Le matériel d'expérience nous a été fourni par les malades du Centre anticancéreux de Bordeaux. M. le professeur Réchou, dont nous avons été l'externe durant une année, nous a donné toute latitude. Qu'il en soit ici remercié. Le service du professeur Micheleau nous a fourni quelques sérums cancéreux ou non, qui nous étaient nécessaires pour certaines expériences comparatives. Nous profitons de cette occasion pour témoigner notre reconnaissance à ce maître, dont l'enseignement, aussi clinique que spirituel, était fort goûté dans un cadre cependant fort médiocre.

Le travail de laboratoire a été effectué tout d'abord au laboratoire de la Compagnie du Midi, puis dans celui de la clinique dermatologique, que M. le professeur Petges a bien voulu nous ouvrir. Nous devons remercier ici M. le docteur Aubac, M. le docteur Mougneau et sa collaboratrice

M^m Alexis, qui a fait toutes les réactions de Hecht-Sabrazès de contrôle. La réaction de Meinicke a été pratiquée, dans quelques cas, au laboratoire de M. le professeur Mauriac, à l'hôpital Saint-André.

Annexé à ce travail du Centre anticancéreux, que nous avons poursuivi en dépit de difficultés matérielles assez nombreuses, se trouve un total de 199 observations, qui nous ont été bienveillamment communiquées par M. le docteur Vernes. Elles concernent principalement des malades du Centre anticancéreux de la banlieue parisienne (Professeur Roussy), mais Saint-Antoine, Necker et l'Institut du Radium ont fourni eux aussi un certain nombre d'observations.

Ce travail est divisé en quatre parties. La première, qui sert d'introduction, étudie les rapports du terrain et du cancer, et la conception du terrain cancéreux. La seconde partie est une revue générale des travaux effectués sur le sérum des cancéreux. La troisième, partie technique, est l'étude de l'application des méthodes de Vernes aux sérums des néoplasiques et des résultats qui en découlent. Enfin, dans une dernière partie, sont étudiés les rapports du cancer, de la syphilis et de la tuberculose et les problèmes d'hérédité de ces affections.

CHAPITRE I

LE TERRAIN DANS SES RAPPORTS AVEC L'EXISTENCE

ET L'APPARITION DU CANCER

« La cancérologie s'est limitée longtemps à l'étude du néoplasme pris isolément, en ignorant totalement le malade qui en était porteur... Et cependant le porteur de la tumeur est le milieu qui a permis l'éclosion et le développement du néoplasme, et cette notion du milieu, du terrain cancérisable, de réceptivité individuelle comme on l'appelle aussi, prend de plus en plus d'importance dans la pathogénie de l'affection. »

Ainsi débutent dans leur article du *Bulletin de l'Association française pour l'Etude du Cancer*, Reding et Slosse, lorsqu'ils traitent des « Caractères généraux de l'état cancéreux et précancéreux ». C'est donc vers l'étude du milieu que s'orientent les recherches modernes sur la pathogénie de cette affection, à laquelle nous nous sommes intéressé dès le début de nos études médicales.

Les troubles manifestes de l'état général survenant chez les cancéreux avancés ont amené à considérer le cancer, évoluant dans le temps, comme une maladie primitivement

locale, devenant ensuite une maladie générale. Pour d'autres auteurs, la cancérose est une maladie générale, se manifestant d'abord localement, puis les troubles de l'état général apparaissent lorsque l'évolution est assez avancée. Dans cette dernière hypothèse apparaît déjà nettement le rapport intime de l'état général, c'est-à-dire du terrain avec l'éclosion de la tumeur.

Un pas de plus à franchir, et la conception de l'état précancéreux se fait jour. Un néoplasme ne peut avoir de chance d'apparaître et d'évoluer que sur un terrain favorable. Si la conception de ce terrain est logique, il reste à en déterminer la nature.

Le cancer, maladie strictement locale, pourrait être la maladie d'un seul sujet. Maladie générale, il peut logiquement réagir sur la descendance de ce sujet. Il se trouve ainsi lié à l'hérédité, et des faits cliniques et expérimentaux paraissent nettement favorables à cette conception. Nous en donnerons brièvement trois exemples.

Chez l'homme, en trois ou quatre générations, on voit 20 à 30 % des membres d'une même famille être atteints de gliomes de la rétine, qui sont des tumeurs assez rares dans l'espèce humaine. Il y a là une preuve assez démonstrative.

Chez l'animal, Maud Slye a su créer, en particulier chez la souris, une race dont toutes les femelles meurent, du seul fait de l'hérédité, de cancer de la mamelle.

La possibilité de produire un cancer, par applications locales et répétées de goudron, paraîtrait démontrer l'indépendance de l'apparition du néoplasme de tout état de réceptivité individuelle. En réalité, à l'irritation locale est jointe une intoxication modifiant le terrain et créant un état de réceptivité, non pas strictement locale, mais générale.

L'intérêt de l'étude du terrain chez les néoplasiques paraît donc évident, soit dans un but diagnostique, soit dans un but thérapeutique surtout, pour modifier ce terrain si possible. Chez les sujets non néoplasiques, cette étude peut être tentée dans un but pronostique, et ce, chez des sujets, en particulier, dont l'hérédité est lourdement chargée au point de vue cancer. Si chez un tel sujet le terrain était trouvé favorable à l'éclosion ultérieure d'un cancer, il serait du plus vif intérêt de chercher à le modifier dans un but prophylactique. Il en serait de même, à plus forte raison, chez un sujet porteur d'une tumeur bénigne, qui risquerait, le terrain aidant, d'acquérir des caractères de malignité.

CONCEPTION DE L'ÉTUDE DU TERRAIN CANCÉREUX OU PRÉCANCÉREUX

Comment concevoir cette étude du terrain chez les sujets cancéreux ou non ? Nous en avons vu les indications et l'utilité, il convient d'en rechercher les moyens et d'interpréter les résultats.

Les moyens à notre disposition sont ou cliniques, ou le résultat des méthodes de laboratoire. Les premiers sont des moyens directs; ils résultent de l'interprétation de nos sens, aidés ou non par des instruments, et de l'interrogatoire du malade, c'est-à-dire des constatations faites par les sens du malade lui-même. Les seconds, les méthodes de laboratoire, sont des moyens indirects; les éléments d'étude sont bien fournis par le malade, mais le caractère des recherches est forcément parcellaire, analytique. Néanmoins l'homme de laboratoire s'efforce toujours de synthétiser, afin de bâtir un système, qu'il projette dans les autres sciences, moyen commode d'explication.

Certes, les constatations cliniques nous sont du plus grand secours pour dépister le cancer, mais elles sont généralement incapables de nous renseigner sur la possibilité de l'apparition d'un néoplasme: et même dans beaucoup de cas un cancer déjà constitué ne se révèle par aucun signe clinique.

Des causes générales nous sont connues. L'âge adulte et la vieillesse ont en général le triste apanage du cancer. L'hérédité, comme nous l'avons déjà vu, joue aussi un rôle. Les conditions générales de vie voient se joindre à elles des prédispositions locales, que créent les irritations mécaniques physiques, chimiques et parasitaires ou microbiennes.

La voie est ouverte au chercheur dans le domaine des méthodes de laboratoire. Celles-ci se sont d'abord attaquées au mal local. Et les études anatomo-pathologiques ont servi de base à la classification des tumeurs. Elles ont voulu ensuite être plus que des moyens de classification, et prendre une valeur pronostique en s'orientant vers la recherche des indices de malignité des néoplasmes. Mais le champ des recherches s'est élargi. Les examens de laboratoire furent systématiquement pratiqués, notamment dans le domaine de l'hématologie, où la polynucléose passa longtemps pour un des signes généraux du cancer. Mais c'est incontestablement vers l'analyse physico-chimique du sang que s'orientent les recherches modernes; et il y a à cela deux ordres de raisons.

Les premières sont inhérentes à la physiologie du sang. Ce liquide, véritable milieu intérieur, est en contact permanent avec les tissus qu'il nourrit, et dans lesquels se développent les néoplasmes. La vie et le développement des cancers sont liés intimement à la nutrition des tissus, et par conséquent au milieu nutritif. D'autre part, les troubles locaux que les néoplasmes apportent dans les tissus retentissent sur le milieu qui les baigne. C'est donc dans

le sang que l'on doit trouver avec élection cause, s'il y a, ou tout au moins effet des néoplasmes.

Le second ordre de raisons qui militent en faveur de l'étude du sang, est tout différent. Il tient à la facilité avec laquelle on se procure ce liquide. Le traumatisme est minime, la douleur nulle, et la prise de sang est absolument sans action sur la tumeur, alors qu'on ne saurait toujours en dire autant d'une biopsie.

Nanti de ce liquide, l'expérimentateur, après étude des phénomènes qui accompagnent et suivent la coagulation du sang, pourra se livrer à toutes les recherches physiques, chimiques et biologiques dans le sérum transsudé; car c'est en définitive dans le sérum qu'il est expédient de se livrer à ces recherches.

CHAPITRE II

ÉTUDE DU SÉRUM DES CANCÉREUX

Avant d'entreprendre l'étude et le résumé des travaux effectués sur le sérum des cancéreux, nous croyons utile de rappeler brièvement la composition du sérum sanguin normal. Nous négligeons volontairement de parler ici des conditions dans lesquelles il convient de se placer pour recueillir le sang et pour obtenir le sérum avec le minimum de chances de pollution. Ces recommandations trouveront leur place au début de la partie technique de ce travail.

Le sérum sanguin, recueilli dans les conditions optima, et exsudé par le caillot, est un liquide légèrement visqueux, coloré en jaune clair par la sérolutéine, que l'on peut chauffer jusqu'à 65° environ sans le faire louchir. Du point de vue physique, ce liquide présente une concentration moléculaire remarquablement fixe chez le même individu. C'est elle qui règle la tension osmotique : la cryoscopie montre en effet une remarquable fixité du point de congélation qui est de — 0° 55, comme s'il s'agissait d'une solution de chlorure de sodium à 9 pour 1000. La mesure de la concentration ionique montre de même une remarquable fixité, mettant la réaction du sang sur la pente alcaline avec un

Ph de 7,35, au voisinage de la neutralité. Cet équilibre ionique est maintenu par le jeu des substances tampons, qui sont représentées dans le sérum surtout par l'acide carbonique, le bicarbonate de soude et les phosphates monosodiques et bisodiques.

Au point de vue chimique, le sérum sanguin contient trois sortes d'éléments : des sels minéraux, des éléments ternaires, enfin des éléments azotés.

Le sels minéraux existent au taux de 8 à 9 gr. pour 1.000, le chlorure de sodium représente à lui seul 6 gr. Les autres sels sont des chlorures de potassium et de calcium, des phosphates de sodium et de calcium, du phosphate de magnésium, du carbonate de sodium.

Les éléments ternaires sont tout d'abord des hydrates de carbone : parmi ceux-ci, le glycose prédomine, sa proportion dans le sérum est de 1 à 1 gr. 50. Ce sucre est un sucre réel, mais il existe un sucre virtuel, que produit l'hydrolyse acide du sérum, et qui serait d'origine protéidique (Bierry). Les autres éléments ternaires sont représentés par des lipoides, dont le principal est la cholestérine, au taux de 1 à 2 gr. 50 par litre.

Nous arrivons enfin aux éléments azotés, les uns albuminoïdes, les autres non albuminoïdes. Les premiers sont constitués surtout par les albumines du sérum, à savoir : une albumine : la sérum-albumine; deux globulines : la sérum-globuline et la fibrine-albumine, enfin une nucléo-protéide. On appelle quotient d'albumine le rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}}$ égal à 1,45 normalement. Le dosage total des albumines du sérum se fait commodément par la mesure de l'indice réfractométrique. Hammersten donne comme chiffre 76 gr. pour 1000, dont 45 gr. pour la sérum-albumine et 31 pour la sérum-globuline. Il existe aussi dans le sérum d'autres albumines : albumoses, peptones, normale-

ment en quantité très faible, mais qui peuvent voir croître leur taux considérablement, notamment au cours des leucémies. Il nous faut enfin signaler les éléments azotés non albuminoïdes, particulièrement l'urée dont le taux normal est de 15 à 20 ctgr., l'acide urique, la créatinine, les bases xanthiques.

Chimiquement, le sérum sanguin est une solution d'albuminoïdes dans de l'eau salée. Mais cette solution est une solution colloïdale, jouissant de propriétés physico-chimiques synthétiques, qu'il conviendra d'étudier.

Nous allons passer en revue et résumer brièvement l'ensemble des travaux effectués sur le sérum des cancéreux. La nomenclature de tous les travaux est chose impossible, car ils sont légion : nous nous bornerons à citer surtout ceux qui ont paru faire franchir une étape à la question sérologique. La classification, à laquelle nous nous sommes arrêté, convient assez bien aux travaux anciens, elle s'inspire d'ailleurs de celle de Weinberg. En ce qui concerne les travaux modernes, le cadre est peut-être pour eux un peu étroit et artificiel, car aujourd'hui physique, chimie et biologie ne forment plus des entités distinctes ; mais nous avons voulu sacrifier à la clarté.

Nous envisagerons donc l'étude analytique des travaux sérologiques sous trois rubriques : physique, chimique et biologique. Certaines recherches, qui dépassent très nettement les frontières d'un domaine déterminé, occuperont ainsi une place arbitraire en cours de classification, mais nous nous réservons dans une synthèse terminale la faculté de grouper les travaux dont la parenté immédiate n'apparaîtrait pas.

Nous donnons sur les travaux cités une bibliographie succincte, mais suffisante. L'exposé des techniques dans leur détail nous entraînerait trop loin. Le lecteur voudra bien se

reporter aux livres et aux articles cités. Pour lui faciliter cette tâche, nous avons numéroté l'index bibliographique. Sacrifiant pour la commodité l'ordre alphabétique, nous avons adopté l'ordre logique d'exposition (et chronologique pour un groupe de travaux identiques) dans le classement des travaux ayant trait à ces questions.

ÉTUDE ANALYTIQUE ET PHYSIQUE DU SÉRUM DES CANCÉREUX

Avant de pénétrer dans le domaine des propriétés physiques du sérum des cancéreux, nous devons signaler les travaux qui ont trait à l'étude de la densité du sang de ces malades. Albert ROBIN (1), après avoir déterminé au cours de ses recherches la densité normale, qu'il situe entre 1055 et 1060, constate un abaissement de cette densité chez les cancéreux variant d'ailleurs dans des limites assez étroites. Une autre série de travaux a trait à la vitesse de sédimentation des hématies. HOFFGAARD (2) conclut à une accélération de la sédimentation mesurée par la méthode de Graf et Reinwein. Joseph THOMAS (3) est sobre de conclusions et ROFFO (4) est de l'avis de Hoffgard.

Dans le domaine physique, deux éléments sont particulièrement intéressants, d'une part la pression osmotique et le point cryoscopique, d'autre part la mesure du Ph du sérum.

Les travaux de BATES (5) et de WATERMAN (6) sur la concentration moléculaire et le calcul du degré de dissociation des solutions d'électrolytes donnent des précisions sur les techniques à suivre dans cet ordre de recherches. KOPAZEWSKI (7) a, en 1924, étudié la tension superficielle dans les humeurs des cancéreux. Il utilise la méthode stalagmo-

métrique déjà employée par ASCOLI et IZAR (8) dans la réaction à la méiostagmine. Une étude comparative des sérums de femmes enceintes et de femmes cancéreuses dans la recherche de la tension superficielle a été faite par SOLOWIEW (9). Tous ces auteurs concluent à un abaissement de la dite tension. BAUER (10) apporte de nouvelles preuves de cette réduction, qu'il croit liée à la diminution des ions Ca. KAREL SWELLA (11) confirme cette hypothèse: pour cet auteur, l'abaissement de la tension superficielle est proportionnel à la diminution des ions Ca. Résumant ces travaux, KOTZAREFF et WEY (12) et KOTZAREFF et FISCHER (13) montrent que, de l'étude de la tension superficielle du sérum des cancéreux, se déduit pour celui-ci la conception d'un état micellaire de dispersion moindre et de granules plus gros mais moins nombreux, moins mobiles que ceux des sérums normaux.

L'étude du Ph n'est pas moins intéressante. Elle a été faite par de très nombreux auteurs. Nous ne citerons que les travaux de FISCHER (14), de PEYRE et SANNIÉ (15) et, plus récemment, de REDING et SLOSSE (16). Ces auteurs concluent à la diminution du Ph, donc à une hyperalcalose, liée pour Reding et Slosse à la diminution des ions Ca. Ce métal a, on le voit encore ici, une grande importance. Les protéines des sérums des cancéreux ont des charges électroioniques différentes de celles des sérums normaux. La micelle, modifiée dans sa charge, aurait aussi une structure différente du fait de la structure spéciale de la globuline cancéreuse.

Ainsi les caractères physiques du sérum des néoplasiques en font un liquide instable, analogue au sérum des animaux choqués qui, comme l'a montré KOPAZEWSKI (7), présente une dispersion moindre et des floculats. La caractéristique de ces modifications physiques est leur existence à la phase

précancéreuse: c'est ce qu'ont montré, au point de vue expérimental, RÉMOND, SENDRAIL et LASSALE (17). Fischer avait déjà constaté l'abaissement du Ph chez l'homme à la phase précancéreuse.

ÉTUDE ANALYTIQUE ET CHIMIQUE DU SÉRUM DES CANCÉREUX

L'étude chimique du sérum des cancéreux dans ses divers éléments est entièrement conditionnée par les troubles du métabolisme dans la cancérose. C'est dans cet ordre de recherches que l'esprit analytique s'est donné libre cours, ce qui n'est pas pour simplifier la question et pour nous permettre de tirer de cette étude une conception d'ensemble.

Dans un rapide résumé de ces travaux, nous conserverons la division utilisée dans l'étude succincte du sérum normal, d'autant mieux que les sérums cancéreux ne diffèrent des sérums normaux ni par l'absence des éléments de ceux-ci, ni par l'existence d'éléments nouveaux: seuls varient les quantités et les pourcentages.

En ce qui concerne les sels minéraux, ce sont les sels de calcium, de potassium et de magnésium qui présentent des variations sensibles. Ce sont des chlorures et des phosphates.

NOTA. — Le lecteur trouvera l'exposé des techniques utilisées par les auteurs cités :

1° Dans le remarquable *Manuel de Technique de Physico-Chimie*, de L. MICHAELIS, traduit par CHABANIER et LOBO OXNEI (18), Tension superficielle : pages 87-90. Détermination du Ph : pages 133-134;

2° Dans le livre d'ARTUS : *Chimie Physiologique*; éd. 1924 (19), Cryoscopie : pages 33 et suivantes.

tes, mais on les a surtout étudiés au point de vue élémentaire. Le phosphore, en particulier, a fait l'objet des travaux de WOHLFABRET (20), qui a étudié dans les diverses maladies, et en particulier dans le cancer, les variations du taux de ce métalloïde dans le sérum. Il est difficile de conclure en ce qui concerne les néoplasmes. Les deux éléments le plus étudiés ont été sans conteste le calcium et le potassium. RÉMOND, SENDRAIL et LASSALE (17) ont constaté la diminution des ions Ca chez tous les lapins au moment de la cancérisation expérimentale. Ils concluent en faveur du rôle inhibiteur du Ca. RENAUD (21), PAOLUCCI (22, *a, b*), REDING et SLOSSE (16) aboutissent aux mêmes conclusions. Déjà en 1922, WOLFF (24, *a*) et WOLFF et TROISIER (24, *b, c*) avaient constaté cette action inhibitrice du Ca, particulièrement dans les greffes cancéreuses. Mais ils concluaient aussi à une action inhibitrice du potassium; ils sont en désaccord en cela avec NÈGRE (25), qui considère que le potassium a une action favorisante sur les greffes. Chez l'homme, le potassium augmente de quantité lorsque la croissance des tumeurs est rapide. En dehors de son rôle physiologique d'inhibition, la diminution du taux calcique aurait une action, comme nous l'avons vu, sur la tension superficielle. (KAREL SWELHA, 11.)

Pour ce qui est du magnésium, BLUM et KLOTZ (26), en 1923, avaient étudié le taux de ce métal dans le sérum des cancéreux, mais ils n'apportaient pas de conclusions. Les méthodes de dosage du magnésium sont compliquées, longues, délicates et les causes d'erreur multiples dans la recherche de quantités infinitésimales. Les travaux de Pierre DELBET (27) ont montré le rôle particulièrement important du magnésium. On conçoit que ce puissant agent de synthèse puisse avoir une action sur l'organisme cancéreux, où, localement et dans le milieu intérieur, règne une sorte d'anarchie.

En ce qui concerne les dosages des phosphates, du Ca, du magnésium et du potassium, on trouvera des méthodes élégantes, applications des mesures photométriques, à la fin du livre de Marcel LÉGER (28), pages 149-159.

Parmi les éléments ternaires, le glycose est prépondérant dans les sérums normaux au taux de 1 gr. à 1 gr. 50. Dans le sérum cancéreux, cette proportion peut être quadruplée: BIERRY, RATHERY et M^{lle} LÉVINA (29). ROFFO et RIVALORI (30), FOERSTER (31) concluent eux aussi, ainsi que REDING et SLOSSE (16) à l'hyperglycémie dans le cancer. A noter que la glycémie augmente très sensiblement et persiste plus longtemps chez les cancéreux, après absorption de glycose, que chez les individus normaux. A la suite de l'étude du glycose se place comme corollaire celle de l'acide lactique. Valentin et de nombreux auteurs avaient montré l'augmentation du taux de cet acide, mais les méthodes de dosage utilisées par eux étaient peu sûres et fort sujettes à erreur. Otto WARBURG (32) et ses collaborateurs WIND et ERWIN ont repris le problème à l'occasion de leurs études sur la physiologie cellulaire et la physiologie des tumeurs. Ils ont montré que les cellules trouvent l'énergie nécessaire à leur évolution dans un processus double de respiration et de fermentation. Cette dernière est prépondérante dans les cellules cancéreuses, elle se produit aux dépens du glycose protoplasmique et donne de l'acide lactique. « Le métabolisme du cancer correspond quantitativement au métabolisme des cellules normales en voie de développement chez l'embryon. » Comme preuve de ce mode de vie de la cellule cancéreuse, C. et F. CORT, analysant le sang de la veine axillaire du membre, sur lequel s'était développé un sarcome de Rous, trouvent pour 100 cm³ de sang, 23 mgr. de glycose en moins et 16 mgr. d'acide lactique en plus, par rapport à l'analyse du sang provenant du membre opposé, qui était sain.

Le taux des lipoïdes, en particulier de la cholestérine, augmente avec l'accroissement de la tumeur. LUDEN GEORGINE (33) trouve une cholestérinémie marquée, et la disparition du sang des produits de désintégration de la cholestérine. ROFFO (34) étudie l'influence de cette dernière substance sur le développement des tumeurs malignes. LOISELEUR et MOREL (35) ont étudié la question au point de vue plus général du taux de la cholestérine dans les divers sérums normaux et pathologiques.

L'étude des éléments azotés, que nous abordons en dernier lieu, occupe certainement la place de choix par suite des modifications à la fois quantitatives et qualitatives des sérums cancéreux.

Et tout d'abord il y a albuminose dans ces sérums. DELLA ROZA (36) sur 45 sérums examinés en trouve 8 présentant une forte albuminose. ROFFO (37) et KNIPFER (38) appliquent la méthode réfractométrique et concluent à l'hyperalbuminose. BOTELHO et les auteurs qui se sont occupés de sa réaction ont été amenés à corriger celle-ci d'après le taux d'albumine, toujours plus élevé que normalement, des sérums cancéreux. On trouvera une bonne étude de la question dans la thèse de TEDESCO POLAK (39); dans celle de PUECH (40) est traitée la question des albumines du sérum et se trouve l'exposé des méthodes viscosimétriques et réfractométriques.

L'élévation du taux des amines et des acides aminés suit parallèlement l'augmentation des albuminoïdes. Une méthode colorimétrique proposée par CHODAT (41) permet de s'en rendre compte. On obtient une coloration rouge brique dans les premières heures après l'adjonction à 20 gouttes de sérum cancéreux de 10 à 20 gouttes de paracrésol au 1/125 et de 20 gouttes de tyrosinose à 2 %. Cette dernière substance a été particulièrement bien étudiée dans la thèse de Wyss

(42). L'étude du quotient d'albumine a été faite chez les cancéreux par CUSSIO (43) et surtout par FISCHER (44). Cet auteur a imaginé une réaction à la gélatine, mettant en évidence le déséquilibre entre la sérine et la globuline. « La globuline joue le rôle de colloïde protecteur vis-à-vis de l'albumine, et l'enrobe. Il y aurait une coque de globuline autour de l'albumine. Ceci n'est qu'une représentation grossière d'un tel état d'équilibre. C'est cet état d'équilibre spécial, cette protection que l'on appelle *prostaxie*. » Dans le cancer il y a trouble de cet équilibre. On trouvera la technique de la réaction dans le livre de KOTZARREFF et FISCHER (13), page 193.

Nous avons vu jusqu'à présent les troubles quantitatifs, passons aux troubles qualitatifs. Déjà dans l'étude physique nous avons laissé entrevoir la structure anormale de la globuline cancéreuse, liée à l'instabilité des sérums. Deux méthodes pour KOTZARREFF et WEY (12) mettent en évidence ce fait. D'une part, une méthode physique, d'autre part une méthode chimique. L'électrophorèse d'un sérum cancéreux donne au pôle positif un précipité plus abondant que celui d'un sérum normal. Par ailleurs, la solution de tannin à 1 % (WIGAND) donne aussi un précipité plus volumineux. Il y a dans ces deux réactions question de nature et non de quantité. La globuline cancéreuse est plus sensible que tout autre à toute cause destabilisante. Le mécanisme de la réaction de BOTELHO est fonction de cette faculté. La précipitation est obtenue par l'action d'un réactif azoto-iodo-ioduré en proportions convenables variant avec la teneur en albumine du sérum mesuré réfractométriquement (ceci étant un perfectionnement de la technique primitive). On trouvera l'exposé de celle-ci et de ses perfectionnements dans les travaux cités à la bibliographie; ceux-ci étant parmi les principaux parus sur cette question, qui a suscité un grand nombre de publications (39, 45 à 51). Pour notre

part, nous avons utilisé en 1926 la technique indiquée à la page 191 du livre de KOTZAREFF et FISCHER (13), sans correction de l'indice réfractométrique, car nous ne possédions pas l'appareillage nécessaire. La méthode subissait à ce moment-là de violentes attaques et nos résultats n'étant pas très brillants, nous l'abandonnâmes après une trentaine de réactions. On trouvera dans les deux notes de PEYRE et SANNIE (50) l'étude critique de la réaction et la démonstration de sa non-spécificité. En 1925, au Centre anticancéreux de Villejuif, avec la technique primitive, ils trouvent chez 42 cancéreux, 25 réactions positives et chez 13 non cancéreux, 1 résultat positif. En 1927, avec la néoréaction : sur 52 cancéreux, 42 réactions positives, et sur 22 non cancéreux, 7 résultats positifs.

D'une autre propriété qualitative des albumines cancéreuses dérive la réaction de KAHN (52) ou « Albumine A réaction », décrite en 1923. Malgré le temps écoulé depuis, les travaux français sur cette réaction brillent particulièrement par leur petit nombre. Nous nous sommes donc reporté au travail liminaire de Kahn. Le principe est le suivant : la quantité de lipoïdes et d'albumines capables d'entrer en combinaison avec l'acide gras du sérum des cancéreux est réduite, de sorte que cet acide gras a une faculté moindre pour entrer en combinaison avec d'autres corps, d'où précipitation ou mieux floculation par ceux-ci. La technique est simple : à 0.2 cm³ de sérum on ajoute 0.2 cm³ de glycérine, puis 0.3 cm³ d'oléate de soude. La réaction est positive si l'on obtient une floculation. Pour l'auteur, cette réaction n'est pas spécifique et s'observe dans la tuberculose grave, les maladies infectieuses, dans les cirrhoses hépatiques et les autres affections du foie. SKWRICKY et STRIEDTER (53) ont étudié cette réaction en 1926 et réglé quelques points de technique. En 1927, KAHN (54) utilise un opalomètre pour apprécier la floculation. Après

cette étude chimique, abordons enfin l'étude des propriétés biologiques des sérums cancéreux.

ÉTUDE ANALYTIQUE ET BIOLOGIQUE DES SÉRUMS CANCÉREUX

L'étude biologique du sérum des cancéreux touche à trop de domaines pour qu'il soit facile d'en tracer les limites, et l'on trouvera dans ce chapitre des éléments qui occuperaient facilement une place dans l'étude que nous avons déjà faite des propriétés physiques ou chimiques. Nous en avons d'ailleurs averti le lecteur. Les moyens qui nous aideront à parcourir le domaine mal limité de l'analyse biologique sont ou directs ou indirects. Les premiers s'efforceront de rechercher la spécificité dans les sérums. Les seconds, les moyens indirects, tendront à la recherche de propriétés exaltées, mais qui n'appartiennent point strictement aux sérums des néoplasiques.

La recherche des anticorps spécifiques dans les sérums cancéreux résume les moyens directs et se trouve représentée par trois ordres de méthodes : tout d'abord la méthode des précipitines, ensuite les réactions basées sur la déviation du complément, enfin les méthodes de recherches des anticorps anaphylactiques. Toutes ces méthodes sont en somme des moyens de mettre en évidence les divers aspects de l'immunité dans le cancer, en admettant qu'elle existe.

MARIGLIANO (55) a appliqué la méthode des précipitines aux sérums des cancéreux de l'estomac. Il en aurait obtenu de bons résultats. Les premières applications de la méthode de déviation du complément dans le cancer furent faites par RAVENA (56) ; KELLING (57) poursuivit des recherches parallèles. DUNGERN (58) et ses élèves ont repris la question

d'une façon plus complète. Les résultats obtenus par eux, résultats d'ailleurs remarquables, n'ont pas été entièrement confirmés par les autres expérimentateurs. DUNGERN a, dans ses recherches, utilisé successivement trois antigènes : d'abord des extraits alcooliques de tumeurs, puis des extraits acétoniques, enfin, et il paraît alors difficile de parler d'antigène spécifique, des extraits acétoniques de globules rouges, additionnés de carbonate de soude, pour mieux distinguer les sérums cancéreux des sérums syphilitiques. Louis BERTRAND (59), en 1922, a utilisé parallèlement dans les sérums cancéreux la réaction de Wasserman et une réaction de déviation du complément avec un antigène représenté par des extraits de tumeurs. Il trouve, ce qui est d'ailleurs loin d'être le cas, comme nous le verrons, que, chez les cancéreux, les B. W. sont presque toujours positifs et, dans cette majorité de cas la réaction dite spécifique est beaucoup plus intense que dans les cas où le B.W. est resté négatif. MARQUES DE SANTOS (60) fait une étude comparée des réactions de Dungern et de Kottman, cette dernière réaction étant basée sur l'action du fer sur l'albumine cancéreuse. Il considère ces deux méthodes comme susceptibles de donner de bons résultats.

Enfin la dernière des méthodes directes est la recherche des anticorps anaphylactiques. Un animal est sensibilisé par l'injection de substances cancéreuses : on cherche à produire chez lui une crise anaphylactique en lui injectant une substance supposée déchaînante, en l'espèce, comme application diagnostique, l'extrait d'une tumeur prélevée par biopsie chez un individu porteur d'un cancer. C'est PFEIFFER et FINSTERER (61) qui ont appliqué les premiers cette méthode au cancer, en anaphylactisant des cobayes avec du sérum de néoplasiques.

Nous en arrivons aux moyens indirects, mis en œuvre dans l'étude des sérums cancéreux. On a recherché l'index

hémolytique (KELLING, 57) qui, pour DELBET, WEINBERG et SLAVTCHEF (62) s'élèverait en même temps que le pouvoir antitryptique augmenterait. C'est incontestablement ce dernier qui a retenu le plus l'attention de ceux qui se sont occupés de la sérologie du cancer. Le sérum des néoplasiques possède la propriété de neutraliser, mieux et davantage que les sérums normaux, l'action des ferments digestifs, de la trypsine en particulier. La détermination de ce pouvoir peut être faite par plusieurs méthodes, que l'on trouvera décrites par ACHALME et STEVENIN (63). De nombreux auteurs ont étudié à ce point de vue le sérum des cancéreux, chronologiquement HESS et SAXL (64), WEINBERG et UGO MELLO (65), WEINBERG (66), BRAUNSTEIN (67). STUMPKE (68) trouve ce même pouvoir augmenté dans la syphilis. Enfin MERLINI (49) et SURMONT, TIPREZ et DRUART (69) ont étudié parallèlement l'indice antitryptique et la réaction de Boteïlho. Tous ces auteurs sont d'accord pour trouver le pouvoir antitryptique augmenté dans le cancer, mais il est difficile de faire de cette propriété un moyen de diagnostic.

Le pouvoir réducteur du sérum des cancéreux a, lui aussi, donné lieu à de nombreux travaux. Les plus importants sont ceux de Joseph THOMAS et de ROFFO. Ces deux auteurs ont d'ailleurs donné leur nom à deux réactions basées sur l'augmentation du dit pouvoir réducteur chez les cancéreux. Le principe de la réaction de THOMAS (70) est le suivant: on met en présence: 1°) un extrait de tumeur cancéreuse; 2°) une solution de bleu de méthylène au 1/300°; 3°) le sérum à examiner, le tout en proportions sérieées dans des tubes à hémolyse. Le bleu est réduit et décoloré par les sérums cancéreux. Cette réaction a été vivement combattue par DOURIS, MONDAIN et BECK (71), qui prétendent que ce serait l'action microbienne des extraits tumoraux qui décolorerait le bleu, et non point l'action réductrice du

sérum. La réaction de ROFFO est basée sur le même principe de modification des fonctions oxyréductrices des sérums cancéreux. La technique en est simple : à 1 cm³ de sérum non chauffé on ajoute 5 gouttes d'une solution de rouge neutre au 1/200°. Avec un sérum cancéreux, il se produit un virage au rouge du mélange. Le sérum doit être recueilli avec les précautions d'usage, et le rouge neutre doit être de marque déterminée (Grübler). Les résultats sont appréciés directement ou par comparaison avec une échelle colorimétrique. On aurait 100 % de résultats positifs dans les cancers profonds ou cutanéomuqueux avec une atteinte ganglionnaire, et 60 % dans les cancers cutanés-muqueux sans atteinte ganglionnaire. Nous donnons à la bibliographie une brève nomenclature des travaux à consulter (72 à 75).

Enfin une dernière propriété biologique des sérums cancéreux, c'est leur action sur la cellule cancéreuse. SIMON CHARLES (E.) et THOMAS (Walther) (76) ont montré que la cellule néoplasique meurt très rapidement dans le sérum cancéreux. FREUD (77), FLORRA (78) ont repris ces recherches sur le pouvoir cytolitique des sérums cancéreux et aboutissent aux mêmes conclusions. A ces travaux se rattache l'application de la méthode d'ÄBDERHALDEN au diagnostic des néoplasmes. Un mélange d'extraits tumoraux et de sérum est placé dans une boîte en collodion, et l'on recherche ensuite, grâce à un réactif spécial, les peptides et les amines, résultat de l'action du ferment cancéreux (?) sur les protéines de l'extrait. VOLKMANN (79) a appliqué cette méthode dans 200 cas de tumeurs génitales chez la femme; il trouve 187 résultats positifs, mais tous les auteurs sont loin de donner des résultats aussi satisfaisants.

Mais il est temps de synthétiser, si cela est possible, tout cet ensemble de travaux physiques, chimiques et biologiques, que nous venons de passer en revue.

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE DU SÉRUM DES CANCÉREUX

Nous avons parcouru les domaines physiques, chimiques et biologiques dans l'étude des sérums cancéreux. Dans chacun de ces domaines, nous avons trouvé des conceptions intéressantes et des constatations pleines d'intérêt. Mais, à travers ces études, le sérum cancéreux nous apparaît démembré en ses éléments. Chaque sérum possède son individualité, qui se fond à un certain moment dans un groupe de propriétés communes à une espèce de sérum, ce qui permet à la sérologie de se mouler sur les cas moyens. Mais l'esprit d'analyse, qui est à la base des méthodes que nous avons étudiées, n'est guère favorable à une conception philosophique, et encore moins pratique, d'ensemble. Du sérum normal au sérum pathologique, il n'y a souvent dans les caractères généraux que des variations très faibles, voire insensibles. Il ne faut pas perdre de vue qu'il y a un minimum de conditions que doit remplir un sérum pour entretenir la vie, et ce minimum est impérieux, d'où nécessité pour lui de s'y adapter, quelles que soient les modifications profondes de sa structure chimique. C'est cette plus ou moins bonne adaptation qui conditionne la vie, la maladie ou la mort. Et c'est en définitive le maintien d'un état colloïdal adéquat qui régit ces états (LUMIÈRE). Tous les troubles, qu'ont mis en évidence les travaux analysés, sont l'image du métabolisme cellulaire dévié et réciproquement d'un déséquilibre du milieu. Les facteurs de ce trouble sont multiples, physiques, chimiques, mécaniques ou biologiques (parasitaires ou microbiens), mais le mécanisme est le même, il est d'ordre électrochimique. « Voilà pourquoi une étiologie unique et spécifique est inconcevable. » KOTZAREFF et FISCHER (13, p. 180).

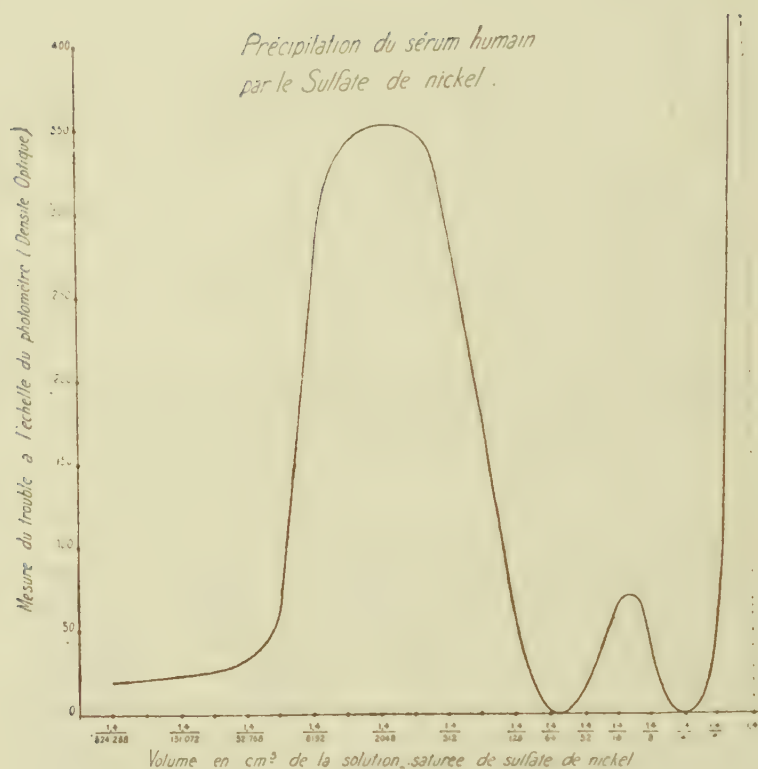
La recherche de la spécificité devient alors un mythe, et c'est la condamnation des méthodes qui se proposent de la mettre en évidence. Celles qui pourront nous donner satisfaction dans l'étude des sérums cancéreux devront remplir au moins deux conditions : 1°) être adaptées au milieu qu'elles étudient; 2°) être susceptibles de mettre en évidence des troubles électrochimiques. Ces conditions sont remplies par les seules méthodes de floculation. Celles utilisées jusqu'ici dans le cancer sont d'ailleurs les moins infidèles de toutes les autres méthodes. Si elles se trouvent en défaut dans nombre de cas, c'est que leur réglage laisse à désirer. Nous nous sommes proposé l'application des méthodes de Vernes aux sérums cancéreux, car elles s'inspirent d'une saine conception de la sérologie, basée sur l'étude de phénomènes physicochimiques.

CHAPITRE III

PHÉNOMÈNES COLLOÏDAUX. MÉTHODES DE VERNES

ET LEUR APPLICATION AU CANCER

Le sérum, résultant de la coagulation du sang, est essentiellement, comme nous l'ont montré les études précédentes, une solution colloïdale d'albumine dans de l'eau salée, un hydrosol d'albumine. Viennent à changer les conditions extérieures à lui, ce sérum y sera sensible, et le terme de cette sensibilité est la floculation, qui est en somme la mort du sérum. Mais « l'étude de l'état colloïdal de la matière a permis de constater un trait typique de cet état, la périodicité » (KOPAZEWSKI, 83). La floculation des sérums, pour obéir à cette loi qui est universelle, se fera donc selon un rythme périodique. C'est le mérite de Vernes d'avoir démontré le premier l'application stricte de la loi générale aux sérums humains normaux et pathologiques, et ce phénomène de floculation périodique mérite bien le nom de phénomène de Vernes, que lui a donné UFFOLTZ (91). Le sulfate de nickel permet de mettre facilement en évidence ce rythme de floculation. La courbe ci-jointe (*fig. 1*), empruntée à l'article de VERNES, BRICQ et M^{lle} GAGER (98), en est la représentation graphique. L'intensité de la floculation est portée en ordonnée, la concentration en abscisse.



(Figure 1)

Le sérum normal floccule rythmiquement, il en est de même des sérums pathologiques de par leur structure colloïdale, mais l'étude comparée des rythmes de floculation a montré une différence entre ceux des sérums normaux et ceux des sérums pathologiques. La question de différenciation, d'où découle médicalement une application diagnostique, consiste à savoir en quoi, ou mieux où, le rythme d'un sérum pathologique se distingue du rythme d'un sérum normal. Ainsi posée, la question est simple, mais KOPAZEWSKI (loc. cit.) a bien raison d'« attirer l'attention des

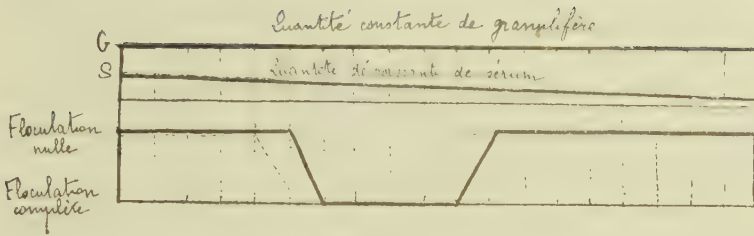
expérimentateurs sur l'extrême complexité des études concernant l'état colloïdal de la matière, et sur la nécessité de déterminer méticuleusement toutes les conditions d'expérimentation ». Faute de ces conditions, la sérologie ne peut être qu'imprécise, et se livrer à de redoutables écarts, dont les conséquences sont souvent désastreuses.

Il y a tout d'abord à considérer le sérum en expérience. Le recueil du sang doit être fait aseptiquement et dans des tubes stériles et parfaitement secs. Les sérums opalescents sont en général à rejeter pour les réactions de floculation, cependant on peut être moins absolu pour certaines. La prise de sang devra être faite à jeun, douze heures après un repas au minimum. Malgré ces précautions et une centrifugation prolongée, certains sérums resteront chyleux (affections hépatiques, leucémie myéloïde). Ces derniers, malgré le désir que nous avons de les étudier, ce sont montré particulièrement impropres. Pour obtenir le plus possible de sérum, il est bon de détacher, au moyen d'une pipette stérile, le caillot qui s'est formé, une demi-heure après la prise de sang. Il est inutile de mettre les tubes à la glacière, d'autant plus qu'il y a intérêt à exécuter les réactions dans la journée, ou au plus tard le lendemain. En effet, l'âge des sérums a une influence. On trouvera une étude de la question par A. BRETON (80) et par DOURIS (80 bis). En dehors de ces conditions sur lesquelles notre action est entière, il en est une sur laquelle nous ne pouvons rien, c'est la « personnalité » du sérum. Certains sérums normaux sont hyperfloculants; ce sont ceux qui donnent tous les mécomptes dans une sérologie mal réglée. Et dans une sérologie précise, il faut prévoir un réglage tel que la floculation au-dessus du zéro de l'échelle d'un sérum non pathologique ne puisse apparaître que dans un pourcentage de cas infime. (Voir à ce sujet VERNES, 95, p. 17.) Il faut donc craindre une sérologie trop sensible, comme il faut craindre une sérologie trop peu sensible. La définition de la sensibilité devient alors quelque chose de fort difficile, et c'est cependant elle

qui a le plus souvent été prise comme critérium pour juger comparativement les méthodes sérologiques.

Le réglage de la sérologie est donc fonction directe de la moyenne des « personnalités » des sérums de même espèce. Dans ce réglage entrent, en outre, en jeu en premier lieu : la substance amenant la floculation du sérum, en second lieu : les conditions extérieures expérimentales, en troisième lieu : l'expérimentateur lui-même pour l'interprétation des résultats. Il faut immédiatement éliminer celui-ci et son coefficient personnel; cela a été réalisé dans les méthodes de Vernes par l'emploi du photomètre, qui permet l'appréciation des résultats avec une approximation égale, quel que soit l'expérimentateur. Les conditions extérieures, en dehors de celles liées à la propreté du matériel, sont surtout représentées par la température. Celle-ci doit être constante et bien déterminée (18° habituellement).

Enfin le choix de la substance amenant la floculation est dicté par l'action que l'on en veut tirer. Sa qualité et sa quantité importent également. Il ne saurait être question ici de spécificité, mais certaines substances se sont montrées empiriquement meilleures que d'autres en vue des résultats cherchés. Ces substances peuvent être à l'état colloïdal (suspension de péréthynol) ou de simples solutions (résorcine, sels de métaux). Lorsqu'il s'agit des premières, ce qui importe, c'est la grosseur des grains. Pour les secondes, le taux doit être rigoureusement déterminé. Il est évident que, dans les deux cas, ces deux éléments doivent être constants pour des expériences comparatives. Nous donnons (*fig. 2*), empruntée à Vernes, la représentation du phénomène avec une solution colloïdale (93, page 40). Les figures 3 et 4 donnent les courbes de floculation de sérums normaux et pathologiques, en présence de solutions de concentrations croissantes de résorcine et d'acétate de cuivre.



(Figure 2)

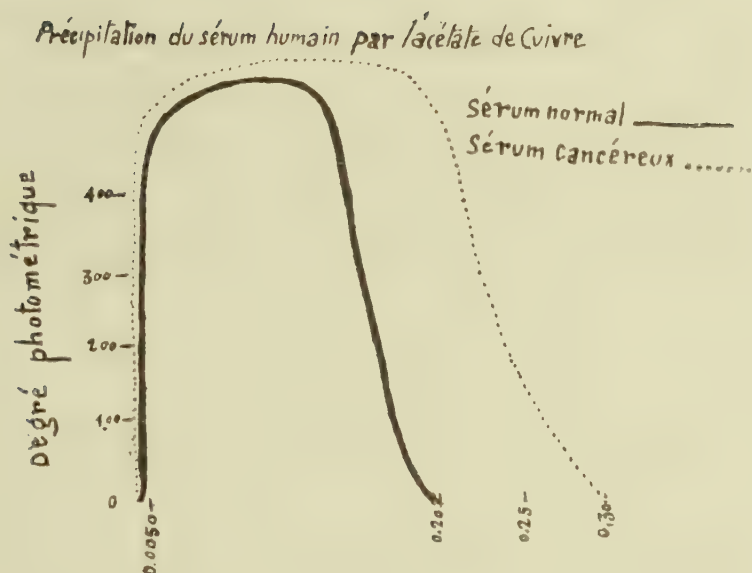
Nous venons donc de voir les principes des méthodes de Vernes, basées sur une saine conception de la sérologie. Après un bref rappel des techniques, nous montrerons les résultats dans leur application au sérum des cancéreux.

La réaction de Vernes au péréthynol, réglée pour le diagnostic et l'étude de l'évolution de la syphilis, consiste essentiellement à mesurer photométriquement la flocculation du sérum à étudier en présence d'une solution colloïdale de péréthynol (solution alcoolique à 15 gr. d'extrait sec de cœur de cheval pour 1.000 d'alcool absolu). La solution colloïdale (péréthynol dans eau bidistillée à 1 pour 6,5) est préparée au moyen d'un mélangeur spécial, en s'entourant de précautions, ayant pour but d'obtenir à coup sûr une suspension de grosseur de grains déterminée. Le sérum décanté, centrifugé et chauffé au bain-marie pendant trente minutes à 55°, est réparti dans 2 ou 4 tubes à hémolyse, suivant que l'on fait la réaction en simple ou en double (0,8 cm³ dans chaque tube). Cette opération se fait avec commodité au moyen d'un rhéomètre réglé à 0,4 cm³. Trente minutes après la sortie du bain-marie, ajouter dans l'un des tubes 0,4 cm³ de suspension granulifère, et, dans l'autre tube qui sert de témoin, 0,4 cm³ d'une solution d'alcool absolu dans l'eau bidistillée au titre de 1 pour 6,5. Après agitation, on met les tubes, bouchés au caoutchouc, au bain-marie à 25°, pendant quatre heures. On fait alors la lecture au photomètre des densités optiques du tube en expérience et du tube témoin, et l'on retranche la seconde

de la première. La différence donne le degré de floculation du sérum examiné. Le réglage de la réaction est tel que toute élévation au-dessus du zéro de l'échelle doit faire soupçonner la syphilis. Tout sérum donnant 6 et au-dessus est syphilitique (en tenant compte bien entendu des restrictions que nous avons faites plus haut).

La réaction à la résorcine, réglée pour la tuberculose, est d'une technique simple. A 0,6 cm³ de sérum centrifugé, non opalescent (très important) et non chauffé, on ajoute 0,6 cm³ d'une solution fraîche de résorcine pure et cristallisée dans l'eau bidistillée à 1,25 %. On fait une lecture photométrique immédiate puis on laisse le tube, bouché au caoutchouc, quatre heures à la température du laboratoire. On fait alors une deuxième lecture, et l'on retranche du chiffre de la densité optique, résultat de cette seconde lecture, le chiffre trouvé lors de la première. La différence donne le degré de floculation. L'élévation de ce degré au-dessus de 30 donne une présomption de tuberculose. Il faut remarquer que pour ces deux réactions, et surtout pour la seconde, un seul examen ne suffit pas, particulièrement en l'absence de signes cliniques décelables. Plusieurs examens sont dans tous les cas nécessaires.

Après des essais multiples, avec de nombreuses substances, dont on trouvera la nomenclature à la page 48 de l'article de Vernes, Bricq et M^{lle} Gager, ces auteurs se sont arrêtés, pour l'étude des sérums cancéreux, à l'analyse de la floculation de ces sérums par les solutions de triomophénol et de sels de cuivre (acétate et sulfate). Nous retiendrons seulement ici l'étude, qu'ils ont faite, des solutions d'acétate de cuivre. Nous donnons, toujours d'après eux, la représentation schématique de la floculation des sérums normaux et cancéreux en présence des solutions de concentration croissante d'acétate de cuivre (en abscisse: molécules grammes — 1.000 pour 1 cm³ de sérum). Les concentrations qui



(Figure 3)

ont paru le plus digne d'intérêt sont celles à 0,5 % et à 4,5 %. La technique utilisée est analogue à celle de la réaction à la résorcine. Comme elle est susceptible de varier à la suite des travaux en cours, nous ne la donnons pas. Nous nous contenterons de donner quelques résultats intéressants, qui nous ont été bienveillamment communiqués par les docteurs Vernes et Bricq. On ne saurait d'ailleurs en tirer, pour le moment, aucune conclusion ferme, ce qui serait aller contre la pensée des auteurs. Les réglages à effectuer sont minutieux et doivent être à tout moment confrontés avec la clinique.

Avant de passer à l'étude des résultats que nous avons obtenus, nous devons dire un mot des réactions de floculation appliquées au cancer, et qui sont des applications

directes des méthodes utilisées dans le diagnostic de la syphilis. Nous voulons parler de la réaction appliquée par Rorffo (89) et de la réaction de Fry (82). Rorffo a utilisé la méthode de Sachs-Georgi, en employant comme antigène un extrait choléstérinémique de carcinome de rat. Fry applique la technique de Dreyer et Ward (sigma-réaction). PIOTROWSKI (87), étudiant comparativement la réaction de Fry et celle de Botelho, trouve une concordance des résultats dans 80 % des cas. On trouvera les techniques des réactions de Sachs et de Dreyer et Ward aux pages 217 et 221 de l'article de RAPOPORT (88).

RÉSULTATS DE L'APPLICATION DES MÉTHODES DE VERNES

Le Matériel : Le matériel d'expérience nous a été fourni, comme nous l'avons dit, par le Centre anticancéreux de Bordeaux. Il comprend 58 cas, que l'on trouvera rangés par âge, sexe et tissus ou organes atteints, dans le tableau annexé. A côté de ce travail, on trouvera les observations qui nous ont été communiquées par M. le docteur Vernes. Elles se répartissent de la façon suivante : 29 cancers cutanéomuqueux sans atteinte ganglionnaire, 2 avec atteinte, 83 cancers utérins, 29 cancers du sein, 2 du poulmon, 11 du pharynx, 9 de la langue, 5 de l'œsophage, 3 de l'estomac, 1 du foie, 2 de l'intestin, 9 du rectum, 4 sarcomes des os, 2 cancers ganglionnaires, 1 cancer de la rate, 1 tumeur mixte de la parotide, 2 cancers de la verge, 1 du rein et 1 de l'œil, soit au total 199 observations. Tous ces cas, les nôtres comme ceux de l'Institut prophylactique, sont des cancers authentiques, vérifiés à la biopsie, à l'opération ou *post mortem*. Tous nos examens anatomo-pathologiques ont été faits par notre maître, M. le professeur Sabrazès, auquel nous tenons à exprimer notre reconnaissance.

Organes		30 à 40		40 à 50		50 à 60		60 à 70		70 à 80		Totaux
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
Cutanés	atteints	2				3	1			2	3	11
	gglaine									1	1	2
Uterus			3		3		6		4		2	18
Sein					3		2		3		1	9
Sarynx					2		3					5
Pharynx									1			1
Sangue							3		1		1	5
Foie							1		1			2
Rectum					1		1					2
Os									1			1
Parotide											1	1
Ganglions							1					1
Totaux		2	3	3	6	11	10	3	8	4	8	58

* * sans — * avec

Les résultats : Voici les résultats globaux des examens de laboratoires; nous entrerons ensuite dans le détail.

En ce qui concerne la réaction de Vernes au péréthynol, dans les 58 cas le degré photométrique est toujours resté à

0. La réaction de Vernes à la résorcine nous a donné 25 résultats au-dessus de 30, soit un pourcentage de 43 %. Comparativement, sur les 199 cas de Vernes, nous trouvons 17 réactions au péréthynol ayant donné un degré photométrique égal ou supérieur à 6, soit un pourcentage de 8 %. 80 réactions à la résorcine ont donné un degré supérieur à 30, soit un pourcentage de 40 %, qui concorde remarquablement avec notre chiffre.

Entrons dans le détail des résultats précédents. En ce qui concerne la syphilis, nous n'avons trouvé aucun signe sérologique chez nos 58 cancéreux, dont le choix a été uniquement dicté par l'authenticité de leur cancer. La réaction au péréthynol a été contrôlée dans tous les cas, par la méthode de Hecht-Sabrazès, qui s'est montrée constamment négative : la concordance a donc été parfaite (Cf MASSIAS, 85 *bis*). Dans quelques cas, nous avons eu recours à la réaction de Meinicke, qui a toujours confirmé les résultats obtenus par les autres méthodes. Pour nous rendre compte si nous étions tombé sur une série véritablement exceptionnelle par l'absence de syphilis sérologiquement décelée, nous avons fait le relevé des réactions de Border-Wassermann, pratiquées au Centre anticancéreux de Bordeaux, dans 200 cas de cancers authentiques. Le pourcentage de réactions positives a été de 12 %, légèrement supérieur à celui des 199 cas de Vernes. Il faut remarquer toutefois qu'il ne s'agissait point de réactions systématiquement pratiquées, mais de réactions demandées au laboratoire, lorsque l'on avait quelques raisons de suspecter la syphilis. Parallèlement avec ces réactions effectuées chez les cancéreux, nous avons fait, dans le service de M. le professeur Michelean, chez des malades atteints d'affections les plus diverses, mais n'ayant pas de rapports cliniques apparents avec la syphilis, 40 réactions de Vernes au péréthynol et à la résorcine, et autant de réactions de Hecht-Sabrazès. Nous avons obtenu 7 % de ces

dernières réactions de positives, et un pourcentage égal de réactions de Vernes au péréthynol de degré photométrique supérieur à 6. Il résulte donc des chiffres que nous venons de donner que les cancéreux ne présentent pas un pourcentage élevé de syphilis sérologiquement décelée. Ce pourcentage n'est en tout cas pas supérieur à la moyenne rencontrée habituellement. Il y a loin de ces résultats à ceux qu'avait donnés Louis BERTRAND (52), en 1922, et que d'ailleurs la plupart des auteurs n'ont pas confirmé.

En ce qui concerne les réactions à la résorcine, le pourcentage élevé des réactions de degré photométrique supérieur à 30 nous a incité à pousser plus loin l'étude de cette question. Tout d'abord, un détail d'ordre technique. Il a été constaté par M. le docteur Aubac, chef de laboratoire à la Compagnie du Midi, et ensuite par nous-même. La floculation des sérums cancéreux, en présence des solutions de résorcine à 1.25 %, est extrêmement rapide, aussi faut-il faire la lecture initiale avec une grande célérité. Ce phénomène est certainement lié à l'instabilité du sérum cancéreux. Nous avons voulu voir le comportement des sérums cancéreux en présence de solutions de concentrations croissantes de cette même substance. La technique utilisée a été celle employée dans l'étude des sérums tuberculeux (0.6 de sérum pour 0,6 de solution de résorcine). La figure 4 montre le résultat d'une de ces expériences effectuée avec deux sérums cancéreux, deux tuberculeux et deux syphilitiques. En abscisse, les concentrations des solutions, en ordonnée le degré photométrique. On remarquera l'allure de la courbe de l'un des sérums cancéreux. Les deux sérums syphilitiques se sont conduits vis-à-vis de la résorcine comme des sérums normaux. Voici d'ailleurs le protocole de cette expérience, faite le 16 mars 1929.

Sérums en expérience : Sérums syphilitiques : S 1, Vernes péréthynol : 18; S. 2, Vernes péréthynol : 42. Sérums tuber-

culeux : T. 1 et T. 2, bacilloles pulmonaires. Sérums cancéreux : C. 1 (27357) *: épith. hypopharynx; C. 2 (29060) : épith. du sein.

Technique : Sérums non chauffés.

Solutions de résorcine à : 1-1,25-1,50-2-2,5-5 %.

Lectures au bout de 4 heures.

Température : 18°.

Résultats : Les chiffres indiquent le degré photométrique.

Solutions de résorcine, % :

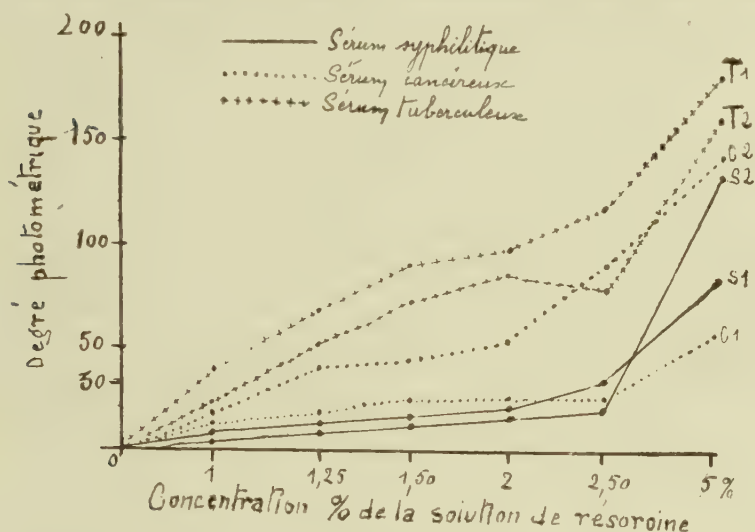
	1	1,25	1,50	2	2,25	5
S 1	9	13	15	19	30	96
S 2	7	10	13	14	18	122
C 1	14	15	21	24	24	51
C 2	19	44	45	50	90	140
T 1	44	70	90	98	110	180
T 2	23	50	68	81	79	160

L'allure de la courbe de C 2 s'éloigne nettement de l'allure de la courbe des sérums syphilitiques et normaux. Dans une série d'autres expériences, nous avons pu constater que les sérums cancéreux, qui étaient hyperfloculants avec les solutions de résorcine, présentaient des courbes de floculation, dont la régularité n'était pas aussi parfaite que celle des sérums tuberculeux.

Tous les sérums que nous avons examiné l'ont été à plusieurs reprises. Malheureusement, le plus souvent, à des intervalles trop courts ou trop longs. Cela tient à l'organisation des Centres anticancéreux. Ces organismes, à la fois de consultation et de traitement, ont une capacité d'hospi-

* Numéro du répertoire du Centre anticancéreux de Bordeaux.

talisation restreinte, d'où grande difficulté pour suivre ou pour retenir les malades intéressants. Dans les cas heureux, nous avons pu faire à nos malades au maximum 4 prises de sang, le plus souvent d'ailleurs à des intervalles par trop irréguliers pour pouvoir tirer des conclusions saines, par exemple sur l'effet d'une thérapeutique. Grâce à l'obligeance de M. le docteur Vernes, nous avons pu ébaucher cette étude sur 23 observations, qu'il nous a communiquées. Nous

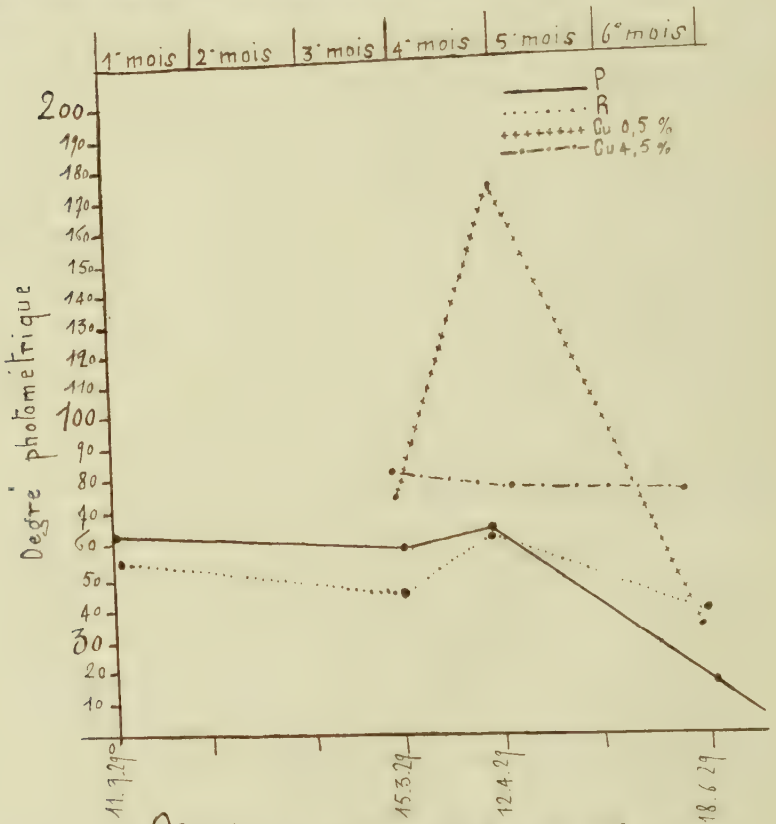


(Figure 4)

ne pouvons reproduire ici les 23 courbes sérologiques de ces malades. Nous en avons choisi une particulièrement significative et qui résume l'ensemble des cas.

Voici l'histoire clinique de cette malade : Crum..., 47 ans, atteinte d'un épithélioma base-cellulaire du col de l'utérus. L'évolution de son affection datait de six mois, lors de sa première consultation. Les courbes sérologiques données ont trait aux réactions de Vernes au péréthynol, à la résorcine et aux phénomènes de floculation en présence des solutions d'acétate de cuivre. Cette femme vue au début de jan-

vier est mise en traitement curiethérapique le 11 du même mois. On lui fait ce même jour une prise de sang. Cette malade, vieille syphilitique, donne alors 60 pour la réaction au péréthynol et 53 à la résorcine. Après traitement curiethérapique et amélioration de l'état local et général, deuxième prise de sang le 15 mars 1929. (Vernes péréthynol : 58,



CRUM..., ♀, 47 ans, Epth du col et
 d'utérus. — Σ —

(Figure 5)

résorcine : 45; acétate de cuivre : 0,5 % : 75, 4,5 % : 80.)
 Un mois après. l'état général périclite. récidence *in situ*, troi-
 sième prise de sang. Les diverses réactions donnent : 64, 62,

171, 76. Traitement roentgenthérapique. Deux mois après la maladie est revue, amélioration locale et générale; quatrième prise de sang, le 18 juin 1929, qui donne : 20, 48, 40, 70 pour les diverses réactions. Cette observation est un bon exemple de la traduction dans la sérologie de l'évolution de l'affection néoplasique. On remarquera particulièrement la sensibilité de la réaction à l'acétate de cuivre à 0,5 %.

La conclusion, que l'on peut tirer de l'étude des 23 cas, c'est que les réactions de floculation utilisées ont été sensibles aux variations dans l'évolution en bien ou en mal de la néoplasie, sauf celle au péréthynol, quand les malades n'étaient pas syphilitiques. La réaction à la résorcine a paru particulièrement sensible dans dix de ces cas. Celle qui a paru donner les meilleurs résultats est la réaction à l'acétate de cuivre en solution à 0,5 %, mais la question est encore à l'étude. Les traitements physiothérapiques, curie et roentgenthérapie, paraissent avoir une action nette sur la sérologie, et les succès que l'on obtient dans l'application locale de ces traitements sont en grande partie dus à leur mode d'action générale.

CHAPITRE IV

CANCER, SYPHILIS ET TUBERCULOSE

L'étude sérologique que nous avons faite et dont nous avons donné les résultats dans le chapitre précédent nous amène à envisager les rapports du cancer, de la syphilis et de la tuberculose. Il ne saurait, bien entendu, être ici question d'une étude détaillée. Examinons d'abord la question des rapports de la syphilis et du cancer.

Syphilis et Cancer

Nous avons vu, dans notre étude sérologique le faible pourcentage de positivité des réactions spécifiques de la syphilis chez les cancéreux, mais il est bon d'envisager la question sur le terrain clinique. Nous nous sommes conformé dans la prise de nos observations aux conditions d'enquête proposées par LEREDDE (123) sous trois rubriques :

1° Recherches sérologiques. Date de début de la syphilis, si elle existe. Date d'apparition du cancer.

2° a) Antécédents personnels;

b) Etats de santé de la femme (ou du mari), des enfants, fausses couches, mort-nés, morts en bas-âge;

c) Stigmates de syphilis acquise (cutanés, oculaires et nerveux).

3° Recherche de la syphilis héréditaire.

a) Stigmates de la syphilis héréditaire : ceux de la syphilis acquise et en plus : stigmates dentaires, auriculaires et osseux, malformations diverses ;

b) Enquête familiale : ascendants (1^{re} et 2^e génération), collatéraux et descendants.

Les résultats sur nos 58 cas ont été les suivants. Une seule enquête clinique nous a révélé l'existence d'une syphilis acquise antérieure, c'est celle concernant le nommé Duch..., 28491, atteint de néo de la langue, qui avait été traité, et, ajoutons, mal traité, pour une syphilis datant de 35 ans. Au point de vue de la syphilis héréditaire, dans deux cas de cancers cutanés on pouvait peut-être y penser. Dans l'enquête familiale, il est d'ailleurs difficile de remonter au delà de la deuxième génération, et même souvent les malades ignorent jusqu'à la cause de la mort de leurs propres parents. Autant que nous ayons pu recueillir de renseignements, il y a une chose qui nous a particulièrement frappé, c'est la proportion relativement élevée de père ou de mère de cancéreux morts hémiplegiques. Ce fait nous avait d'ailleurs été signalé par notre maître, le professeur agrégé Jeanneney. Sur 200 observations nous l'avons constaté 27 fois.

Envisageant la question du point de vue plus général de l'hérédité, les difficultés deviennent très grandes. On lira avec fruit le remarquable rapport d'Ozenne, à la Société médicale de Paris (séance du 22 décembre 1921). Il y aurait pour cet auteur association du terrain syphilitique et du terrain cancéreux, formant un « état hybride pathologique ». Ce terrain transmis aux descendants deviendrait chez eux un puissant facteur étiologique. C'est en somme la conception de Verneuil démarquée au point de vue terrain.

Pour Quénu, l'hérédité dans le cancer se réduirait à la transmission de tissus et d'organes ayant des aptitudes semblables. JACQUEMARD et PFEIFFER (115) simplifient la question, en faisant des cancers des « syphilides quaternaires », et la question de l'hérédité du cancer est ramenée à la question de l'hérédité syphilitique. Ils donnent à l'appui de leurs affirmations une série d'arbres généalogiques où l'on voit alterner dans les diverses générations les manifestations spécifiques et le cancer. Il y a très probablement dans cette conception une forte part d'exagération. La question des rapports dans l'hérédité du cancer et de la syphilis est loin d'être résolue. Il reste d'ailleurs à la syphilis un rôle incontestable, c'est celui de tous les facteurs d'irritation locale. Et de par sa fréquence, de par la multiplicité des organes qu'elle est susceptible d'atteindre, elle occupe certainement une place de choix.

Cancer et Tuberculose

Rokitansky avait nié que cancer et tuberculose puissent évoluer dans un même organisme, mais cette théorie fut vite combattue par Grouzet, Mac Caskey, Boinet (105). Cancer et tuberculose peuvent même évoluer sur un même organe ou un même tissu; le meilleur exemple est le lupus épithéliomateux [thèses de BIDAULT (104) et de DESBONNET (108)]. DUVERGEY et JEANNENEY (109) ont rapporté, en 1921, un cas de tuberculose et de cancer dans un même ganglion. La présence simultanée et le développement du cancer sur une lésion tuberculeuse sont loin d'être rares, par contre le développement de la tuberculose sur un cancer ne se voit pour ainsi dire jamais.

En ce qui concerne nos cancéreux, au point de vue de l'enquête familiale, nous n'avons rien trouvé qui puisse nous faire considérer le cancer comme plus fréquent dans

les familles de tuberculeux. Au point de vue clinique, nous possédons un cas intéressant, c'est celui de la malade n° 28186, qui, présentant de nombreuses lésions bacillaires cutanées et osseuses, a vu apparaître un épithélioma du nez.

L'étude des rapports de la tuberculose et du cancer a été faite par de nombreux auteurs en utilisant d'une part la méthode des autopsies, d'autre part les méthodes statistiques. LUBARSCH (125), cité par DUPONT (107) élève de Letulle, donne une statistique portant sur 6536 autopsies faites à Berlin de 1875 à 1887. Il observe 40.8 % de tuberculeux et 8.7 % de cancéreux. Parmi les tuberculeux, 4.4 % étaient cancéreux; parmi les non tuberculeux 11.7 % étaient cancéreux. Sur les 569 cancéreux, 20.6 % tuberculeux. Sur 5,967 non cancéreux, 42.7 % tuberculeux. Les conclusions sont que chez les non tuberculeux on trouve beaucoup plus de cancéreux que chez les tuberculeux, et que les non cancéreux sont beaucoup plus souvent tuberculeux que les cancéreux. Letulle, sur 225 autopsies de cancéreux, trouve 103 cas de tuberculose associée, l'association la plus fréquente étant la tuberculose pulmonaire (81 fois sur 103 cas). Raymond PEARL (140), au John Hopkins Hospital, utilise parallèlement la méthode des autopsies et les statistiques démographiques. Il a pratiqué 7,500 autopsies dont 816 de cancéreux. L'originalité de sa statistique nécropsique est la constitution de groupes de contrôle semblables comme âge, sexe et race aux groupes d'individus trouvés atteints de la même affection. Nous donnons le résumé de ses conclusions.

1° Près de trois fois plus de lésions actives de tuberculose chez les non cancéreux que chez les cancéreux;

2° Neuf fois plus de tumeurs malignes dans un groupe de 886 non tuberculeux que dans un groupe semblable de sujets présentant des lésions de tuberculose en activité;

3° La conclusion finale est qu'il y a, pour Pearl, antagonisme ou tout au moins incompatibilité marquée et définie des deux maladies au point de vue de l'activité.

L'auteur signale une conséquence pratique d'une telle conception. L'expérimentation en a été faite avec succès chez le rat. La tuberculisation et la tuberculinisation de rats cancéreux arrêterait l'évolution des tumeurs. Une application de la seconde méthode (tuberculinisation) aurait d'ailleurs déjà été faite chez l'homme, en 1916, par Dabney.

Sans aller jusqu'à l'antagonisme, nous voyons que les rapports de la tuberculose et du cancer paraissent particulièrement lâches. La tuberculose comme la syphilis, mais à un degré moindre, ne peut avoir dans le cancer que le rôle des irritations locales, créant dans les tissus des foyers inflammatoires puis cicatriciels, sources ultérieures de néoplasies. Il ne paraît plus alors nécessaire d'envisager des hybridités de terrain cancéro-syphilitiques ou cancéro-tuberculeuses, conceptions quelque peu finalistes, mais il est bien entendu que la question du terrain cancéreux reste déterminante, sans préjuger de sa nature, dans l'apparition des tumeurs malignes.

CONCLUSIONS

De l'étude, que nous venons de faire du sérum des cancéreux il résulte les conclusions suivantes :

1° La réaction de Vernes au péréthynol, pratiquée dans ces sérums, a montré un degré de floculation constamment égal à 0 dans les 58 cas examinés, et ce à plusieurs reprises. La réaction de Hecht-Sabrazès a donné des résultats remarquablement concordants dans tous ces cas. Lorsque nous avons eu recours à la réaction de Meinicke, il en a été de même.

Sur les 199 observations de l'Institut Prophylactique, on trouve seulement une proportion de 8, 5 % de sérums cancéreux, donnant un degré photométrique supérieur à 0.

2° Le degré de floculation des 58 sérums, provenant du Centre anticancéreux de Bordeaux, en présence de la solution de résorcine à 1, 25 % s'est montré 25 fois supérieur à 30, soit dans une proportion de 43 %.

80 sérums sur 199 (observations de l'institut Prophylactique) ont eu un degré de floculation égal ou supérieur à 30, soit une

proportion de 40 %. La concordance des résultats est donc remarquable, les travaux effectués de part et d'autre l'ayant été, bien entendu, ou complète indépendance.

Nous ne pensons pas, qu'il faille en conclure à une telle proportion de tuberculeux chez les cancéreux, mais plutôt à une propriété d'hyperfloculance des sérums cancéreux en présence des solutions de résorcine.

3° L'étude des rapports du cancer, de la syphilis et de la tuberculose, que cette étude sérologique nous a amené à faire, tant au point de vue des constatations cliniques actuelles, des statistiques nécropsiques ou démographiques ou enfin de l'hérédité, ne saurait entraîner pour nous d'autres remarques, que les suivantes :

a) La syphilis ne se décèle pas, sérologiquement et cliniquement, avec plus de fréquence chez les cancéreux que chez les individus normaux et aussi chez les tuberculeux.

b) La tuberculose chez les cancéreux, affection primitive ou épiphénomène au cours de la cachexie (comme elle l'est dans le diabète), ne paraît pas davantage avoir de rôle dans la genèse ou l'aggravation propre du cancer.

c) Syphilis, cancer et tuberculose, de par leur fréquence et leur habituelle chronicité, devaient obligatoirement voir l'étude de leurs rapports.

d) Syphilis et tuberculose partagent cependant, avec les autres irritations d'ordre physique, chimique, mécanique, parasitaire et microbien, l'action favorisante, dans l'apparition

des néoplasmes, de toute offense à un tissu ou à un organe. C'est en cela que la prophylaxie et le traitement intense de la syphilis, la prophylaxie et la thérapeutique, hélas moins active, de la tuberculose, peuvent avoir une action indirecte sur l'éclosion des cancers.

Vu :

Le Doyen,

C. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :

Le Président de Thèse,

J. SABRAZÈS.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 11 Décembre 1929.

Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

I. — ETUDE PHYSIQUE, CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DU SERUM DES CANCEREUX (1)

1. ROBIN (A.). — Densité du sang chez les cancéreux. *Les Néoplasmes*, Paris 1924 (t. 3, page 49).
2. HOFFGAARD (V.). — Die Bedeutung des Blutkörperchensenkung Geschwindigkeit für die diagnose des karzinoms. *Münch. Med. Woch.*, 1924; vol. 71, page 231.
3. THOMAS (Joseph). — Vitesse de sédimentation des hématies à l'état normal et à l'état pathologique. *Les Néoplasmes*, Paris 1925 (page 23).
4. ROFFO (A.-H.). — Sobre la sedimentacion de los eritocitos en el siero de los cancerosos. *Prensa Medica Argentina*, t. 11; 10 juillet 1926.
5. BATES. — Pression osmotique et concentration d'électrolytes, et calcul du degré de dissociation. *J. Am. Chim.*, 1921 (t. 37, pp. 1241-1245).
6. VATERMAN. — Etudes physico-chimiques dans le cancer. *Bull. As. fr. p. l'ét. du Canc.*, 1923 (t. 12, p. 154).

(1) Les références du premier chapitre de cette bibliographie ont été classées selon l'ordre d'exposition dans le texte. Etant donné la diversité des travaux cités, ce mode de classement a permis de conserver groupés l'ensemble des travaux sur une question.

7. KOPAZEWSKI. — a) La tension superficielle et le problème du cancer. *Cpt. R. Ac. des Sc.*, Paris 1924 (t. 179, p. 144)
— b) Théorie et pratique des colloïdes en biologie et en médecine. Vigot frs, éd. 1923.
— c) Introduction à l'étude des colloïdes. Gauthiers-Villars, éd. 1926.
8. ASCOLI et IZAR. — La reazione meiostagmina nei tumori maligni. *Bul. Soc. med. chir. di Pavia*, 1910.
— Et in *Münch. Med. Wo.*, 1910, n° 8, pp. 405-408; n° 22, pp. 1170-1183.
9. SOLOWEW (B.-N.). — Oberflächenspannung der Serums Gravidens und Krebskranker. *Z. f. Krebsf.*, 1925, p. 268.
10. BAUER (Fr.). — Nouvelles preuves de l'importance de la réduction de la tension superficielle pour la production et la croissance du cancer. *Münch. Med. Wo.*, 1925; vol. 72, p. 1723.
11. KAREL SWELHA. — Les relations entre la tension superficielle du sang et sa teneur en Ca dans le carcinome. *C. R. Soc. viol.*, Paris 1926 (t. 94, p. 180).
12. KOTZAREF et WEY. — Les humeurs dans le cancer (sang, lymphe, liquide interstitiel). *Paris Médical*, 1923 (t. 13, p. 524).
13. KOTZAREF et FISCHER. — Les cancers et la physicochimie. 1927, Vigot (p. 156 et suivantes).
14. FISCHER (R.). — a) Equilibre colloïdal du sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 1922 (t. 86, p. 124).
— b) Equilibre colloïdal sérums normaux et pathologiques. *C. R. Soc. Biol.* (t. 87, p. 958).
— c) Examen électrocolloïdal des sérums sanguins. *C. R. Soc. Biol.*, 1923 (t. 88, p. 558).
15. PEYRE et SANNIE. — A propos de l'étude physico-chimique du sang chez les cancéreux. *Bul. As. fr. p. l'ét. du canc.*, 1925 (page 350).
16. REDING et SLOSSE. — Caractères généraux de l'état cancéreux et de l'état précancéreux. *Bul. As. fr. p. l'ét. du cancer*, février 1929.

17. RÉMOND, SENDRAIL et LASSALE. — Les modifications de l'équilibre ionique du plasma au cours du cancer expérimental. *C. R. Soc. Biol.*, 1925 (p. 1061).
18. MICHAELIS (L.). — Manuel de techniques de physico-chimie, traduit par CHABANIER et LOBO ONNEL. Masson, éd. 1925.
19. ARTHUS. — Chimie physiologique. Masson, éd. 1924.
20. WOHLFABRET. — Sur le contenu en phosphore du sang dans les diverses maladies et spécialement dans le cancer. *Deutsche Zeit. f. Chir.*, 1925, n° 186, p. 20.
21. RENAUD (A.). — La prédisposition au cancer serait-elle due à une teneur anormale du sang en potassium et en calcium ? *Bull. Ass. Fr. p. l'ét. du cancer*, 1924, n° 4.
22. PAOLUCCI (R.). — 1° Il calcio del sangue di cancerosi. *Soc. Méd. des Hôp. des Abruzzes*, 2 août 1925.
— 2° La mineralizzazione del sangue di cancerosi. *Riforma Medica*, 5 octobre 1925.
23. ROFFO et CORREA. — El calcio ultrafiltrable en el siero de los cancerosos. *Bol. Inst. med. exp. para el est. del cancer*, Buenos-Ayres, 1924-1925, I, pp. 340-343, et trad. in *Bul. Soc. de Chim. Biol.*, Paris 1925, t. 7, pp. 522-525.
24. WOLFF (M.). — 1° De l'importance du calcium et du potassium dans la physiologie pathologique du cancer. *C. R. Acad. des Sc., Paris* 1923 (t. 76, p. 1932).
— 2° ...et TROISIER (Y). Action combinée du Ca et du K sur l'évolution des greffes cancéreuses expérimentales. *C. R. Soc. de Biol.*, 1922.
— 3° ...et TROISIER (Y). Action cytolytique du Ca et du K sur la cellule cancéreuse. *Ibidem*, 1922.
25. NEGRE. — Action favorisante des sels de K sur l'évolution des greffes cancéreuses expérimentales. *C. R. Soc. de Biol.*, 1922.
26. BLUM et KLOTZ. — Sur la teneur en Ca et en magnésium du sérum des cancéreux. *C. R. Soc. de Biol.*, Paris 1923 (t. 89, p. 1335).
27. DELBET. — Rôle du magnésium dans les phénomènes biologiques. *Monde Méd.*, 1^{er} novembre 1929.

28. LEGER (M.) et MARTIN (G.). — Ce qu'il faut savoir de la méthode syphilimétrique de VERNES et des applications du photomètre. Maloine, éd.
29. BIERRY, RATHERY et Mlle LEVINA. — Le sucre protéidique chez les cancéreux. *C. R. Acad. des Sc.*, 4 juillet 1921
30. ROFFO et RIVAROLI. — La glycemia en el cancer, cit. in *Bul. Ass. Fr. p. l'ét. du cancer*, 1925, n° 4.
31. FOERSTER. — Taux du sucre sanguin et cancer. *Klin. Woch.*, 1925 (t. 4, p. 1540).
32. WARBURG (O.). — Métabolisme cellulaire et métabolisme des tumeurs, trad. par AUBEL et GENEVOIS.
33. LUDEN (Georgine). — The blood cholesterol, its importance, and the value of its determination in cancer research. *The Canadian Medical Association Journal*, Montréal, 1922 (t. 12, p. 1147).
34. ROFFO (A.-H.). — 1° La coles-terina en los tumores malignas. *La Prensa Medica Argentina*, Buenos-Ayres, 1924 (t. II, p. 28).
— 2° Influencia de la coles-terina sobre el desarrolo del cancer de alquitrán. *La Prensa Medica Argentina*, 1929 (n° 9, p. 452).
35. LOISELEUR et MORIL. — Sur la répartition de la cholestérine dans les sérums normaux et pathologiques. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1927 (t. 97, n° 30, pp. 1271-1273).
36. DELLA ROZA. — Hyperalbuminose du sérum sanguin chez les adultes atteints de tumeurs malignes ou bénignes. *Arch. di Patol. e cl. med.*, Bologne, 1923 (t. 2, p. 340).
37. ROFFO. — La refractometria en el cancer. *La Prensa Medica Argentina*, Buenos-Ayres, 30 juillet, 1924 (t. 11).
38. KNIPFER. — Recherches réfractométriques sur le sérum des cancéreux. *Les Néoplasmes*, Paris, n° 6, pp. 177-187.
39. TEDESCO-POLAK. — Sérodiagnostic du cancer par la réaction de Botelho. Réaction azoto-iodo-iodurée avec correction de l'indice réfractométrique des sérums. Thèse de Paris, n° 114, 1926.

40. PUECH. — Etude des albumines du sérum et recherches des modifications de leur taux dans les maladies par la viscosimétrie et la réfractométrie. Thèse de Montpellier, 1923, p. 87.
41. CHODAT et KOTZAREFF. — Sur la différence des sérums normaux et pathologiques et la propriété autophylactique de ces sérums. *C. R. Ac. des Sc.*, 1923, n° 460.
42. WYSS (F.). — Contribution à l'étude de la tyrosinase. Thèse de Genève ; *Inst. Bot.* 1921.
43. CUSSIO. — Sur la signification biologique et la valeur diagnostique du quotient d'albumine du sérum chez les cancéreux. *Tomori F. I. P.*, 5 août 1923.
44. FISCHER. — Réaction du sérum sanguin permettant le diagnostic précoce du cancer chez l'homme. *Bull. Acad. de Méd.* (t. 89, p. 71).
45. ELBRAZ. — La séroréaction de Botelho. Thèse d'Alger, 1923.
46. FRY. — Réaction de Botelho dans le sérodiagnostic du cancer. *Bul. Ass. Fr. p. l'ét. du cancer*, janvier 1925 (t. 14; p. 52).
47. GREGOIRE (Ch.). — Notes sur les relations de la réaction de Botelho et du taux des albumines du sérum. *Liège Médical*, 10 juillet 1927, n° 28, page 574.
48. GUILLEROT. — La réaction de Botelho. Th. de Paris, 1926.
49. MERLINI (A.). — Sur le sérodiagnostic des tumeurs malignes. Index antitryptique et réaction de Botelho. *Il Morgagni* (t. 17, n° 42), Naples, octobre 1925.
50. ROUSSY et PEYRE. — a) A propos de la réaction de Botelho. Première note. *Bul. Ass. Fr. p. l'ét. du cancer*, 1925, n° 2.
— b) *Idem*. Deuxième note. *Ibidem*, 1927, p. 61.
51. — SABRAZÈS et MURATET. — Réaction de Botelho dans le sérum sanguin des cancéreux. *Arch. des maladies du cœur et des vaisseaux*, décembre 1923, n° 12.
52. KAHN (H.). — Über eine einfache Fockungstruebungreaktion bei malignen Tumoren. *Strahlentherapie*, Berlin, 1923 (t. 15, p. 318).

53. SKWIRKY et STIEDTER. -- Sur la technique du sérodiagnostic d'après KAHN. *Klin. Woche.*, Berlin 1926, t. 5, p. 189.
 54. KAHN. — Krebs-serodiagnostik mit der Albumin A Reaktion und quantitativer Bestimmung der Trübung durch ein Opalometer. *Klin Woche*, 1927 (t. 6, p. 452).
 55. MARIGLIANO (D.). — Réaction des précipitines dans le sérum des cancéreux de l'estomac. *Acad. Med. Genova*, juillet 1908.
 56. RAVENA. — Diagnosi del cancro mediante la deviazione del complemento. *Policlin.*, 1907, p. 15.
 57. KELLING. — Weiters Untersuchungen über Hämolytische-reaktion und über Komplementbildung in Blut von Krebskranken. *Wien Klin. Woche*, 1909, n. 38, pages 1292-1299.
 58. DUNGERN. — Über Serodiagnostik des Geschwüsemittels Komplementbildungsreaktion. *Münch. Med. Woche*, 1912 (t. 109; n° 2, pp. 65-67; n° 20, pp. 1093-1095; n° 52, pp. 2854-2856).
 59. BERTRAND (L.). — Hémodiagnostic du cancer par la méthode de fixation du complément.) *Bruxelles Médical*, 1922 (t. 2, p. 148).
 60. MARQUES DE SANTOS. -- Sur la valeur des méthodes de DUNGERN et de KOTMANN pour le diagnostic sérologique du cancer. *C. R. Soc. Bio.*, Paris 1922, t. 87, p. 713
 61. PFEIFFER et FINSTERN. — Les anticorps anaphylactiques, méthode de diagnostic dans le cancer. *Wien Klin. Woche*, 1909 (n° 40, p. 1375).
 62. DELBET, WEINBERG et SLAVTCHEFF. -- Sur le pouvoir hémolytique et le pouvoir antitryptique du sérum des cancéreux. *Bull. Ass. Fr. p. Ét. du cancer*, 1914.
 63. ACHALME et STEVENIN. — Sur la technique à suivre pour la détermination du pouvoir antitryptique du sérum. *C. R. Soc. de Biol.* (t. 70, p. 333).
 64. HESS et SALX. -- Zur Kenntnisse der proteolytische Zell-tätigkeit malignen Tumoren. *Wien Klin. Woche*, 1908, n° 33.
-

65. WEINBERG et UGO MELLO. — Indice antitryptique dans les tumeurs malignes. *C. R. Soc. de Biol.*, 30 octobre 1909.
66. WEINBERG. — Hémodiagnostic dans le cancer. Deuxième conférence internationale pour l'étude du cancer, 1910, page 43.
67. BRAUNSTEIN. — Antitrypsine et sa valeur diagnostique dans le cancer. *Mediz. Obezren*, 1909 (n° 11).
68. STUMPCKE. — Antitrypsine dans la syphilis. *Med. Klin.* (n° 6, page 216).
69. SURMONT (H.), TIPREZ (J.) et DRUART (A.). — Réaction de Botelho et pouvoir antitryptique du sérum. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, page 869.
70. THOMAS. — 1° Les phénomènes de réduction. Le séro-diagnostic du cancer. *La Vie Médicale*, 1925 (n° 22).
— 2° ...et BINETTI. — Le diagnostic sérologique du cancer basé sur l'étude du pouvoir réducteur des sérums. *Les Néoplasmes*, Paris, 1922 (n° 2).
— 3° ...et BINETTI. — Etude de la variation du pouvoir réducteur des sérums normaux et cancéreux en présence d'extraits de tumeur. *C. R. Soc. de Biol.*, 1922 (p. 29).
71. DOURIS, MONDAIN et BECK. — Sur le pouvoir réducteur du sérum cancéreux. *C. R. Soc. Biol., Paris* 1926, p. 963.
72. ROFFO. — Le pouvoir réducteur du sérum des cancéreux. *Les Néoplasmes*, 1927, pp. 5-10.
73. — ...et RIVAROLA. — Pouvoir réducteur du sérum de malades avec tumeurs malignes. *Bol. del Inst. me. exp.*, Buenos-Ayres 1925, n° 3, pp. 729-734.
74. — ...Sur une réaction diagnostique du cancer. *Les Néoplasmes*, 1926, n° 2.
75. — ...et DEGIORGI (H.). — El Ph y la reaccion del rojo neutro en el siero de cancerosos. *Bol. Inst. med. exp.*, Buenos-Ayres, novembre 1925.
76. SIMON-CHARLES (E.) et THOMAS (Walther). — A cytolytic factor occuring in the blood serum in malignant disease. *The Journ. of the amer. med. Ass.*, juillet 1916, page 915.

77. FREUD. — La réaction cytolytique du cancer. *Wien Med. Woche*, 1922, n^{os} 32 et 33.
78. FLARA. — Osservazioni sul potere citolitico tel siero di sangui in portari di neoplasia epitheliali cutanei. *Riforma Medica*, 1926, pp. 1083-1086.
79. VOLKMANN (K.). — Spécificité sérologique des tumeurs génitales de la femme. *Klin. Woche*, Berlin 1926, t. 5, p. 857.
-

II. — PHENOMENES COLLOIDaux. METHODES DE VERNES ET LEUR APPLICATION AU CANCER (1)

80. BRETON (A.). — Influence du vieillissement sur les sérums soumis à la réaction de VERNES à la résorcine. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. 98, p. 1429.
- 80 bis. — DOURIS (R.). — Modifications sous l'influence du temps du sérum normal ou syphilitique. *C. R. Acad. des Sc.* 11 novembre 1918, t. 147, n° 20.
81. DUCLAUX. — Les colloïdes, Masson, éd.
82. FRY. — Une nouvelle réaction de floculation pour le diagnostic du cancer. *Brit. med. jour.*, 7 july 1925.
83. KOPAZEWSKI. — Les phénomènes périodiques dans la nature. *La Nature*, 1^{er} septembre 1928.
84. LEGER (M.) et MARTIN (G.). — Cf 28.
85. LUMIÈRE (A.). — 1° Rôle des colloïdes chez les êtres vivants. Maloine, édité.
- 2° Le cancer, maladie des cicatrices. Maloine, édité.
- 85 bis. MASSIAS (Ch.). — Supériorité des méthodes de HECHT, SABRAZÈS et de VERNES sur celles qui utilisent le sérum chauffé dans le diagnostic de la syphilis. *Bull. Soc. Méd. de l'Indochine*, 1928, n°s 7-8, p. 324.
86. MICHAELIS. — Cf 18 : a) Principe des essais en série, p. 7.
— b) Seuil de floculation, p. 14.
— c) Action protectrice des colloïdes les uns sur les autres, page 25.

(1) A partir de ce chapitre, les références bibliographiques sont rangées dans l'ordre alphabétique.

87. PIOTROWSKI (N.). — Réaction de Botelho et réaction de floculation de Fry. *Bul. Ass. Fr. p. l'ét. du cancer*, 1927, tome 16, page 56.
88. RAPQPORT (N.). — Etude comparative des réactions de VERNES, SACHS, MEINICKE, DREYER et KAHN. *Arch. Inst. Prophylactique*, t. 1, n° 3, p. 179.
89. ROFFO (A.-H.). — La réaction de floculation. *Les Néoplasmes*, Paris 1924, t. 3, p. 18.
90. ...et CORREA. — Los colloidos en el siero de los cancerosos. *Bol. Inst. med. exp. para el est. del Cancer*, Buenos-Ayres, 1924-1925, t. 1, pp. 625-629.
91. UFFOLTZ. — Le phénomène de VERNES. *Arch. de méd. et de pharm. milit.*, décembre 1918, t. 70, n° 6.
92. VERNES (A.). — Sur la précipitation de l'hydrate de fer colloïdal par le sérum normal ou syphilitique. *C. R. Acad. des Sc.*, 26 nov. 1917, t. 165, n° 21.
93. VERNES (A.). — *Travaux et publications de l'Institut Prophylactique* :
1° Les étapes de la phylimétrie. Fasc. 1, 1922.
94. — 2° L'organisation de la syphilimétrie. Fasc. 3, 1923.
95. — 3° La portée sociale de la mesure de l'infection syphilitique. Fasc. 3, 1924.
96. — 4° Etude sur la sérologie de la tuberculose. Fa. 4, 1926.
97. — 5° Une sérologie précise éclaire le traitement de la syphilis. Fasc. 5, 1926.
98. VERNES, BRICQ et Mlle GAGER. — Conditions expérimentales du diagnostic sérologique du cancer. *Arch. Inst. Prophyl.*, t. 1, n° 1, p. 43.

III. — CANCER, SYPHILIS ET TUBERCULOSE

99. ALBRECHT. — Sur la coexistence du cancer et de la tuberculose sur un même organe. *Jour. de Chir.*, 1921; t. 17, n° 5, page 462.
100. APERT (P.). — L'hérédité morbide. Flammarion, édit.
101. AUDRAIN. — Sur la nature du cancer. *Le Progrès Médical*, 22 février 1919.
102. BAYET. — La syphilis et le cancer. *Ann. des mal. vénér.*; t. 18, 1923, page 373.
103. BAZET. — La syphilis et le cancer. *Brux. Méd.*, n° 10, 1923.
104. BIDAULT. — Du lupus compliqué d'épithélioma. Thèse de Lille, 1886.
105. BOINET. — Cancer et tuberculose. *Bul. Acad. Méd.*, 1907; tome 57, page 228.
106. CLAUDE. — Cancer et tuberculose. Hybridités tuberculo-cancéreuses. *Soc. de Biol.*, 1900.
107. DUPONT. — Une statistique sur les associations du cancer et de la tuberculose. Thèse de Paris, 1921.
108. DESBONNETS. — Epithélioma et lupus. Thèse de Paris, 1894.
109. DUVERGEY et JEANNENEY. — Tuberculose et cancer sur un même ganglion. *Jour. Méd. de Bordeaux*, 25 déc. 1921.
110. ETCHEVERRY. — Syphilis et cancer. *Ann. de Dermato-Syphil.*, 1904, p. 797.
111. FRANCESCHINI (J.). — De l'origine syphilitique de quelques cancers utérins. *Ann. des mal. vénér.*, novembre 1906, page 289.
112. GOUBEAU et PRADEL. — Syphilis et cancer. *Ann. des mal. vénér.*, 1923; t. 18, p. 732.
113. GOSSELIN. — Etude sur les rapports de la tuberculose et du cancer. Thèse de Paris, 1882.

114. HORAND. — Syphilis et cancer. Thèse de Lyon, 1907.
115. JACQUEMARD et PFEIFFER. — Tréponèmes et néoplasmes, 1927. Maloine, édit.
116. JOUSSET. — La valeur diagnostique des cuti-réactions à la tuberculine chez l'adulte. L'anergie accidentelle. *Bul. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, t. 50, pp. 834-837.
117. JEANNENEY. — 1° Le cancer. *Petits précis médicaux*. Maloine, éditeur.
— 2° Cancers et maladies générales. *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, 1925, n° 32.
118. JONESCO. — Rapports entre la syphilis et l'épithélioma. *Ann. de dermat.-syph.*, 1926, p. 239.
119. KING. — The relation of syphilis to cancer. *New-York Med.*, 1898; t. 68, p. 659.
120. LEGRAND. — Syphilis et cancer. *Jour. de Méd. de Paris*, 1908, page 476.
121. LEITNER. — La syphilis est-elle une cause de cancer ? Thèse de Bordeaux, 1929.
122. LEPRINCE. — La tuberculose et le cancer. *Art Médical*, n° 19, 31 juillet 1925.
123. LEREDDE. — Syphilis et cancer. *Rev. Techn. méd.*, avr. 1922.
124. LETULLE. — Le rôle de la syphilis dans le cancer. *Journ. méd. de Paris*, 1907, pp. 255-305.
125. LUBARSCIL. — *Virchow's Archiv für path. anat.*, t. 3, p. 281.
126. LUMIÈRE. — La contagion, l'hérédité et le hasard dans le cancer. *Bul. Acad. Méd.*, 1927; t. 98, p. 89.
127. — Maisons à cancers et calcul des probabilités. *Les Néoplasmes*, novembre 1927, page 333.
128. NIEDERMEYER (R.). — Zur Wasserman und Meinicke Reaktion bei Carcinom Uteri. *Wien Klin Woche*, 1923; tome 31, page 10.
129. OZENNE. — Syphilis et cancer, leur nature, leurs rapports, terrain syphilitique. *Bul. Soc. méd. de Paris*, 1921, page 613.

130. PAPIANTS. — Du rôle de la syphilis dans l'étiologie du cancer. Thèse de Genève, 1908.
140. PEARL (R.). — Cancer and tuberculosis. *The Amer. Jour. of Hyg.*, 1929; t. 9, n° 1.
141. PFEIFFER. — La famille syphilitique et la famille cancéreuse. *Rev. Path. compar. et d'Hyg. gén.*, 20 nov. 1925.
142. POST. — Lues und carcinom. *Deutsc. Zeit.*, 1925; t. 44, page 337.
143. RENAUD. — La cuti-réaction chez les cancéreux. *Bul. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1926, p. 1441.
144. ROEMBER. — Uber carcinom auf luetischen Boden. Thèse de Bonn, 1903.
145. SERGENT (E.). — Syphilis et tuberculose, Paris, 1907.
146. SCKMANN. — Uber Vorkommen von carcinom bei syphilitischen. Thèse de Kiel, 1901.
147. SLYE (Maud). — *Paris Médical*, 1926, n° 12.
148. THOMAS (J.). — Le Cancer. Paris, 1920.

Bordeaux. — Imp. E. DAGUEPRE, rue de Berry, 19.
